

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE 1964 - N° 235

Fibroses interstitielles diffuses chroniques du poumon

Etude clinique et physio-pathologique
à propos de 15 observations.

THÈSE

*présentée à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 23 Décembre 1964
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine*

PAR

Joël BESNARD

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 24 Septembre 1938

à Evreux (Eure)

Travail de la chaire de physio-pathologie des voies respiratoires
de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon (Pr Galy)



Imprimerie M. BRECHIN - 6, rue Meunier, VILLEURBANNE

Fibroses interstitielles diffuses
chroniques du poumon

FIBROSES INTERSTITIELLES DIFFUSES
CHRONIQUES DU POUMON

Etude clinique et physio-pathologique
à propos de 15 observations

REDACTED

Par le Dr. [REDACTED]

[REDACTED]

Travail de la clinique de pneumologie, sous la direction de M. le Dr. [REDACTED]
de la clinique de médecine interne, sous la direction de M. le Dr. [REDACTED]





Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE 1964 - N° 235

Fibroses interstitielles diffuses chroniques du poumon

Etude clinique et physio-pathologique
à propos de 15 observations.

THÈSE

*présentée à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 23 Décembre 1964
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine*

PAR

Joël BESNARD

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 24 Septembre 1938

à Evreux (Eure)

Travail de la chaire de physio-pathologie des voies respiratoires
de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon (P^r Galy)



Imprimerie M. BRECHIN - 6, rue Meunier, VILLEURBANNE

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyens honoraires

M. J. LEPINE, Membre de l'Institut
M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut

Doyen : M. J.-F. CIER

Assesseurs : MM. M. LEVRAT
L. REVOL

Professeurs honoraires

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET, POLLOSSON.

Professeurs

MM. CIBERT	Clinique urologique.
PONTHUS	Physique biologique.
(détaché à Beyrouth)	
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et d'hygiène mentale.
CHAMBEON	Chimie organique et toxicologie.
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B.
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B.
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires.
CROIZAT	Clinique médicale C.
ENSELME	Chimie biologique et médicale.
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A.
REVOL	Pharmacie galénique.
PIGEAUD	Clinique obstétricale.
BOURRET	Médecine du travail.
LEVRAT	Clinique médicale A.
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale.
NETIEN	Botanique et cryptogamie.
BERTRAND	Clinique chirurgicale C.
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique.
DREVEN	Pharmacie chimique et pharmacologie.
ROCHE	Médecine légale et déontologie.
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique.
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie.
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique.
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie.
BRUN	Clinique de pneumo-phthisiologie.
CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique.
DARGENT	Clinique carcinologique.
GUICHARD	Anatomie pathologique.
GIRARD PAUL	Pathologie générale et expérimentale.
LATARJET	Anatomie.
PEYCELON	Pathologie chirurgicale.
GIRARD Marcel	Clinique médicale D.
VACHON	Pathologie médicale.
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires.
PAPILLON	Radiologie.
JEUNE	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge.
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale.
MONNET	Bactériologie.
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales.
CHATONNET	Physiologie B.
GUINET	Clinique endocrinologique.
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique.
FREIDEL	Clinique stomatologique.
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles.
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique.
DUMONT Louis	Histologie et embryologie.
PERROT	Chimie.
CIER J.-F.	Physiologie A.
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.
MICHAUD Pierre	Clinique de Chirurgie cardiaque.
X...	Clinique des maladies infectieuses.
X...	Biologie médicale et pharmacodynamie.
X...	Clinique gynécologique.
X...	Thérapeutique.

Professeurs à titre personnel

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine.
BERTOYE	Bactériologie.
MANSUY	Neuro-chirurgie.
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique.
SARROUY	Clinique de pédiatrie et puériculture.
LACROIX	Hygiène et climatologie.
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique.
LECUIRE	Neuro-chirurgie.
REVOL	Médecine générale.
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale.
CIER André	Pharmacie chimique et pharmacologie.
PONT Maurice	Médecine générale.

Professeurs sans chaire

MM. ROMAN	Parasitologie.
FEROLDI	Anatomie pathologique.
MORET	Physique biologique.
ODDOUX	Botanique et cryptogamie.
de SOLLIERS	Chimie analytique.
DESPIERRES	Médecine générale.
TOLOT	Médecine du travail.
GARIN	Parasitologie.

Maitres de Conférences Agrégés Titulaires

MM. CREYSSEL Roger	Chimie biologique.
THIVOLET	Hygiène.
PINET	Electro-radiologie.
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie.
DESCOTES	Chirurgie générale.
JOUVET	Pathologie expérimentale.
PEYRIN	Physique biologique.
TOMMASI	Anatomie pathologique.
BUFFARD	Electro-radiologie.
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique.
de MOURGUES F.	Stomatologie.
NAUSSAC	Maladies infectieuses.
REBOUILLAT	Chirurgie générale.
ROMAGNY	Pédiatrie.
DELAHAYE	Médecine générale.
DELEUZE	Anesthésiologie.
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique.
MICHEL	Anesthésiologie.
FRANÇOIS	Pédiatrie et puériculture.
MICHOULIER	Chirurgie générale.
COLOMB	Dermatologie.
LAMBERT	Médecine générale.
FRIES	Médecine générale.
GILLY	Pédiatrie.
ROBERT	Médecine générale.
BOUCHET	Anatomie.
BETHENOD	Pédiatrie.
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie.
LARBRE	Pédiatrie.
SOUSTELLE	Chirurgie générale.
VIALA	Médecine générale.
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie.
KALB	Pneumo-phthisiologie.

Maitres de Conférences Agrégés Stagiaires

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie.
GIROD	Histologie et embryologie.
GRAS	Chimie biologique.
MALLEIN	Chimie analytique.
RIFFAT	Hygiène.
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie.
FLANDROIS	Physiologie.
VIALIER-RAYNARD	Bactériologie.
ROLLET	Pharmacie galénique.

Agrégés en exercice

MM. BONAMOUR	Ophthalmologie.
COLIN	Médecine légale.
de MOURGUES Georges	Chirurgie générale.
DEVIC	Médecine générale.
DUMONT Martial	Obstétrique.
DURAND	Urologie.
FRANCILLON	Chirurgie générale.
SAUBIER	Chirurgie générale.
SCHOTT	Neuro-psychiatrie.
ALLEGRE	Neuro-chirurgie.
CHASSARD	Electro-radiologie.
FAYSSE	Orthopédie.
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie.
GARDE	Médecine générale.
HUGONNIER	Ophthalmologie.
MARET	Chirurgie générale.
MORNEX	Médecine générale.
NORMAND	Médecine générale.
PERRIN André	Médecine générale.
DUMAS	Stomatologie.
GARMIER	Obstétrique.
NOEL	Médecine générale.
SCHNEPP	Orthopédie.

Examineurs de la Thèse :

Président : M. le Professeur P. GALY

Assesseurs : MM. TOLOT, DESPIERRES, DELAHAYE

A MON PERE ET A MA MERE

Je leur dois beaucoup.
Que ce travail soit à leurs yeux l'expression
de mon amour filial.

A MA FEMME

Qu'elle trouve ici une preuve de l'amour
que je porte à la maman de mon petit
Patrick.

A MES GRANDS-PARENTS

A MA SŒUR

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES CAMARADES

En particulier à mon ami J. BEAURY et
à son épouse.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. GALY

*Professeur de Physiopathologie des Voies Respiratoires
à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon*

Il nous a accueilli dans son laboratoire et nous a fait le très grand honneur de nous confier ce travail.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TOLOT

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DESPIERRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GONIN

Nous les remercions de l'honneur qu'ils
nous font de juger notre travail.

AU DOCTEUR J. BRUNE

Assistant des Hôpitaux de Lyon

Il nous a guidé dans l'élaboration de ce travail et a toujours été un précieux conseiller.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A MADAME J. BRUNE

AU DOCTEUR T. WIESENDANGER

Nous les remercions de l'accueil que nous avons trouvé dans le laboratoire d'exploration fonctionnelle de l'Hôpital Edouard-Herriot.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES

A MONSIEUR LE MÉDECIN-GÉNÉRAL INSPECTEUR BORON

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

*Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes*

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COLONEL GROSSETETE

Bactériologiste des Hôpitaux de l'Armée

Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes

A MONSIEUR LE MÉDECIN LIEUTENANT-COLONEL ROUMAGOUX

Médecin Spécialiste des Hôpitaux de l'Armée

*Chef du Service de Pneumo-Phtisiologie
de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes*

A MONSIEUR LE MÉDECIN LIEUTENANT-COLONEL FELIX

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

*Chef du Service de Médecine Générale
de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes*

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COMMANDANT FREYRIA

Médecin des Hôpitaux de l'Armée

A MESSIEURS LES ASSISTANTS
DES SERVICES DE PNEUMOPHTISIOLOGIE
ET DE MEDECINE DE L'HOPITAL MILITAIRE
D'INSTRUCTION DESGENETTES

HISTORIQUE

En 1944, HAMMAN et RICH, dans le *Bulletin of John Hopkins Hospital*, décrivaient 4 exemples d'un état pulmonaire dans lequel une hyperplasie diffuse du tissu conjonctif était la lésion prédominante.

La maladie avait une évolution aiguë ou subaiguë avec décès en 1 à 6 mois après l'apparition du premier symptôme : la dyspnée d'effort. La mort survenait rapidement dans un tableau de cyanose, en insuffisance respiratoire, avec défaillance cardiaque.

L'affection allait être retrouvée à maintes reprises depuis cette époque et fut l'objet de nombreuses revues générales.

On s'est aperçu très vite que ces fibroses interstitielles diffuses d'origine indéterminée avaient très fréquemment une évolution beaucoup plus chronique, s'échelonnant parfois sur plusieurs années (SCADDING, 1960).

D'autre part, l'aspect anatomique des cas d'évolution chronique avait été déjà antérieurement décrit et trouvé dans des affections aux cadres nosologiques précisés ou non :

- Cirrhose musculaire du poumon (VON STESSEL, 1937) ;
- Poumon en rayon de miel (OSWALD et PARKINSON, 1949) ;
- Granulomatosis pneumonitis (MALLORY, 1948) ;
- Fibrose kystique de la sclérose tubéreuse (BERG et NORDENJSKOLD, 1946) ;
- Fibrose kystique et fibrose dense de la sclérodermie (GETZOWA, 1945).

A la même époque des années 1950, s'établissait le concept de bloc alvéolo-capillaire de Baldwin et Cournand, syndrome

physiopathologique d'une insuffisance respiratoire chronique et mortelle, qui s'opposait à celui de l'insuffisance respiratoire emphysémateuse ; syndrome fonctionnel analogue à celui que WRIGHT venait de décrire dans l'évolution des berylloses chroniques.

COURNAND précisait à cette époque les étiologies variées possibles — sclérodermie, sarcoïdose, poumon radiothérapique — et apportait des confrontations anatomo-cliniques précises avec les lésions de fibrose interstitielle diffuse chronique rencontrées à l'examen biopsique ou autopsique des poumons de ces malades.

Depuis 15 ans, le concept du bloc alvéolo-capillaire, trouble fonctionnel révélateur des fibroses interstitielles diffuses s'est imposé progressivement, tout en se précisant :

- Interprétation de la désaturation d'effort caractéristique, par la diminution du temps de contact du sang capillaire du fait de la restriction du lit capillaire, satellite obligatoire de la fibrose pariéto-alvéolaire (ROSSIER et LUCHSINGER).

- Rôle des troubles du rapport Ventilation-Perfusion dans la genèse de la désaturation au repos dans les formes évoluées (FINLEY, 1962).

- Intérêt de la mesure de la compliance, témoignage de la rigidité pulmonaire, caractéristique fondamentale de ces poumons (PERRET).

- Modalité et précocité d'apparition d'une hypertension pulmonaire manométrique (TOURNIARE).

- Valeur de la mesure de la capacité de diffusion toujours très abaissée.

- Possibilité de bloc alvéolaire capillaire dans les alvéolites pariétales aiguës, affections d'étiologie précisée (influenza pneumonose de Brauer), tuberculose miliaire, intoxication par SO₂, N₂O, poumon du fermier...) et dans des affections pulmonaires disséminées qui ne sont pas à proprement parler des fibroses : Hémosidérose idiopathique - Protéïnose alvéolaire - Micro-lithiase - Lymphangite et vascularite carcinomateuse - Adénomatose...) que la clinique ou la biopsie pulmonaire permettent de diagnostiquer sur le vivant.

La fréquence des fibroses interstitielles diffuses dans certaines maladies professionnelles — quelques silicoses avec

exposition de type particulier, asbestose, beryllose, pneumopathies dues aux métaux lourds — devait s'imposer à l'attention des cliniciens et des hygiénistes.

Une étude analytique et synthétique de ces fibroses dans leurs correspondances anatomocliniques et anatomophysiologiques apparaît possible.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES FIBROSES INTERSTITIELLES DIFFUSES

Nous n'avons pas de vérification anatomique autopsique pour aucun de nos 15 malades, dont deux sont morts, et nous n'avons pas jugé utile pour le diagnostic et la thérapeutique d'avoir recours à une biopsie pulmonaire.

L'étude anatomique personnelle porte sur deux protocoles d'autopsie dont les pièces cardiopulmonaires nous furent confiées pour étude, par :

- L'école de Nancy de Sadoul ;
- L'école de Tourniaire à Lyon (document publié dans la monographie de ces auteurs sur le cœur pulmonaire chronique).

Nous comparerons nos constatations avec celles nombreuses retrouvées dans la littérature, après le travail initial d'HAMMAN et RICH.

- Revues générales de POKORNY et HELLWEG (1955), d'HEPLESTON (1956), d'ANDERSON et FORAKER (1960), de LIVINGSTONE et Lynne REID (1964).
- Et pour les observations de langue française, observations des groupes KOURILSKY, BROUET, ISRAEL, études anatomiques de ROUJEAU, CHRÉTIEN, SORS, PAILLAS, P. RENAULT, M^{me} BASSET...

Les lésions rencontrées ont souvent été décrites sous des appellations diverses suivant certaines prédominances d'aspect des lésions : léiomyomatose, sclérose pulmonaire élastosique primitive, fibroadénomatose...

Il ne semble s'agir que de prédominances locales ou momentanées d'aspects évolutifs.

De même la distinction anatomique entre forme aiguë d'HAMMAN RICH et forme chronique ne correspond, semble-t-il, qu'à des aspects évolutifs, selon le concept de Lynne REID qui se fonde sur l'étude de plus de 50 cas.

Aspect macroscopique :

C'est celui d'un poumon petit, dense, gris, dur, anélastique, avec à la coupe des lumières alvéolaires réduites et des zones de condensation, véritable aspect de cirrhose, atteignant les deux poumons et dans ceux-ci, la totalité des lobes.

La surface est granuleuse et tatouée.

A cet aspect s'associe (il s'agit probablement d'une phase évolutive plus avancée) un aspect multikystique en rayons de miel — cavités bulliformes à parois minces — soulevant parfois la corticalité du poumon.

L'aspect est totalement différent, malgré la présence de ces lésions bulleuses superficielles, de l'emphysème, au gros poumon, aux vésicules aériennes à parois beaucoup plus minces.

La distinction macroscopique est extrêmement facile et la confusion des deux états impossible, pour celui qui a vu des coupes macroscopiques de chacun de ces cas.

Aspect microscopique :

L'aspect fondamental caractéristique est l'atteinte lésionnelle, prédominante, voire exclusive, des cloisons alvéolaires.

Il s'agit d'une *fibrose pariétoalvéolaire*. L'interstitium pulmonaire proprement dit, les cloisons péri-lobulaires, atmosphères conjonctives péri-bronchovasculaires sont évidemment altérés, mais ces altérations sont proportionnellement beaucoup moins importantes et non significatives.

Le terme « interstitielle » consacré par l'usage pour désigner cette fibrose systématique diffuse est donc en partie impropre et le terme de pariétoalvéolaire conviendrait mieux.

Les lésions considérées comme de début (autopsie de cas d'évolution mortelle rapide, ou vues sur biopsie à une phase précoce de la maladie) sont essentiellement :

— Un épaissement considérable des cloisons alvéolaires

avec congestion vasculaire (aspect angiomateux) et infiltration de cellules mononuclées.

— Les lumières alvéolaires sont diminuées de calibre, le plus souvent vides de cellules ou exsudats, mais parfois avec membrane hyaline bordante et cellules desquamées de l'épithélium enflammé et en voie de nécrobiose.

L'évolution se fait vers l'augmentation des fibrilles de réticuline dans la paroi, puis des fibroblastes, ensuite de fibres de collagène qui subissent une transformation hyaline, en même temps que le lit capillaire disparaît.

L'aspect à ce stade est très caractéristique.

D'autres modifications sont signalées, parfois si particulières qu'elles semblent dominer le tableau lésionnel :

— Hypertrophie vraie ou apparente des éléments élastiques avec, parfois, aspect lésionnel dit d'*élastose*, fragmentation, modification de colorabilité.

— Aspect de *myomatose*, présence dans les cloisons alvéolaires de fibres musculaires lisses abondantes et tourbillonnantes dont le nombre ne peut pas s'expliquer par la dislocation ou la destruction des fibres lisses normales péribronchiques ou vasculaires.

— Revêtement cubique de certaines alvéoles avec parois épaissies et à la lumière réduite, évoquant l'adénomatose.

— Présence de cellules géantes dans ces parois granulomateuses.

A mesure que l'affection évolue (ces modifications ont pu être suivies dans certaines observations où les biopsies pulmonaires ont été itératives), certaines modifications secondaires apparaissent :

— Masse de fibrose dense (de type dit mutilant) par disparition des cavités alvéolaires du fait de l'épaississement des cloisons ;

— Formations multikystiques corticales tapissées ou non d'épithélium bronchique dont certaines (comme le prouvent l'étude histologique et les reconstructions) sont des bronches distales et des bronchioles distendues aux parois remaniées — véritables bronchiolectasies (HEPPLESTON, GALY) très caractéristiques — et dont d'autres sans revêtement et sans structure parié-

tales différenciées ont une genèse topographique difficile à préciser.

Ces lésions condensantes et dystrophiques aréolaires (RENAULT) créent de grandes inégalités de structure à ce stade de la maladie, détruisant l'homogénéité lésionnelle habituelle.

Les lésions éventuelles associées des artérioles sont difficiles à interpréter. Elles peuvent être secondaires à l'hypertension pulmonaire, elle-même sous la dépendance de la restriction du lit capillaire, mais dans certains cas (en particulier dans les collagénoses) peuvent exister à titre autonome, associées à des lésions pariétoalvéolaires proprement dites.

Ce tableau anatomique se retrouve aussi bien dans les formes d'étiologie indéterminée que dans celles s'intégrant dans un cadre nosologique mieux défini, cependant avec quelques variantes :

— Rareté extrême de l'aspect aréolaire en rayons de miel dans la fibrose diffuse sarcoïdique ;

— Exubérance et caractère très atypique des proliférations myomateuses dans les fibroses des phacomatoses (sclérose de Bourneville) (ROUJEAU, 1961) ;

— Hyalinisation importante des lésions artériolaires autonomes parfois associées dans la sclérodermie (CHURCH et ELLIS, 1950) ;

— Importance des lésions d'angéite dite « allergique » nécrosante, dans la périartérite et les syndromes apparentés ;

— Importance d'altérations artériolaires dans les fibroses interstitielles diffuses post-radiothérapiques (ROUJEAU) ;

— Présence de fibres asbestosiques ou de particules minérales dans les fibroses interstitielles diffuses d'origine pneumoconiotique.

Ces modifications (en dehors des lésions artérielles autonomes) ne sont que des nuances. L'aspect de fibrose interstitielle diffuse n'a pas de spécificité étiologique ou nosologique, en dehors de la fibrose interstitielle diffuse des hystiocytoses dont l'aspect du poumon en dentelle fine, et la surcharge pariétale cellulaire en quantité et en qualité est assez spéciale.

L'interprétation de ces lésions de structure en troubles de la fonction apparaît aisée :

— Perte de l'élasticité pulmonaire ;

- Réduction des volumes ;
 - Epaississement des cloisons avec changement de structure, entravant la diffusion ;
 - Réduction du lit capillaire devenu rigide ;
 - Apparition secondaire d'hétérogénéité lésionnelle en îlots (effet shunt et troubles de distribution aérienne) ;
 - Augmentation précoce possible des résistances artérielles par lésions artérielles associées.
-

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Bou..., 21 ans, métallurgiste (N° 5222).

(Observation déjà publiée par STÉFANINI et DALLOZ dans Supplément *Revue Lyonnaise de Médecine* sur les fibroses pulmonaires, 1959, n° 5.)

Ce malade nous a été adressé le 27 mars 1958 en raison de la persistance d'une image miliaire découverte plus d'un an auparavant et rebelle à tout traitement.

En mai 1956 il présente un épisode fébrile d'apparition brutale, avec point douloureux basothoracique droit, toux sèche et expectoration sanglante isolée, sans lendemain. Un traitement antibiotique fait disparaître cette symptomatologie en 3 semaines.

Début 1957 apparaît une dyspnée d'effort, l'état général s'altère. Le sujet est subfébrile et accuse une dysphonie.

A cette date, l'examen somatique est normal, mais la radiographie met en évidence une image de type réticulonodulaire bilatérale diffuse.

Suspectant la bacillose, malgré des examens bactériologiques négatifs, on soumet le malade à un traitement par INH et Streptomycine qui améliore l'état général mais n'a aucune action sur la dyspnée.

En juin il part en sanatorium. La dyspnée persiste et c'est pendant ce séjour qu'apparaît une cyanose discrète. L'image radiologique n'évolue pas.

En juillet, il est hospitalisé dans le service du Professeur FROMENT qui pose le diagnostic de fibrose pulmonaire. Aucune étiologie ne peut être retenue : la sarcoïdose n'est pas confirmée par la biopsie de Daniels, aucune notion d'exposition ne milite en faveur d'une silicose. La tuberculose n'est pas retenue en raison du peu de succès du traitement spécifique et de la constante négativité des recherches de BK.

Le sujet sort en novembre 1957 avec Cortancyl et Rimifon.

Il est hospitalisé dans le service du Professeur GALY en mars 1958 en raison de la persistance de la cyanose et de la dyspnée.

L'examen physique du thorax est négatif, la vitesse de sédimentation est normale. Le cliché pulmonaire montre la persistance des images réticulonodulaires, mais on note une augmentation nette de la silhouette cardiaque et surtout des artères pulmonaires (tronc et branches) qui sont très volumineuses.

L'électrocardiogramme montre un axe à + 90° et des signes d'ischémie-lésion de V1 à V4, la zone de transition se situant en V4.

La cutiréaction est phlycténulaire.

L'exploration fonctionnelle respiratoire donne les résultats suivants :

CV	: 4,5 (93 % de la CV th.)
VEMS	: 3,6
VEMS/CV	: 80 %
VR	: 1,2
VR/CT	: 25 %

chiffres qui sont tout à fait normaux.

En raison de l'incertitude qui persiste quant à l'étiologie, le traitement Streptomycine-Rimifon est repris.

En octobre 1958, le sujet fait un pneumothorax spontané qui aggrave momentanément dyspnée et cyanose, mais qui guérit spontanément dans les délais habituels.

Le 12 novembre 1958, le sujet entre dans le service, la dyspnée et la cyanose ayant considérablement augmenté.

On pratique un certain nombre d'examens complémentaires qui n'amènent aucun élément nouveau, en particulier une biopsie des cordes vocales fait conclure à une laryngite banale.

L'électrophorèse montre une légère hypoalbuminémie et une augmentation des alpha 1, alpha 2 et gamma globulines.

Albumine	41 %
Alpha 1	8,5 %
Alpha 2	13 %
Béta	15,7 %
Gamma	20,8 %

La corticothérapie est poursuivie.

En décembre 1958, on note une augmentation de la cyanose et de la dyspnée, ainsi qu'une dégradation importante de l'état général.

L'examen révèle l'existence d'un petit souffle systolique de pointe.

La radiographie montre que l'évolution se fait dans le sens de l'aggravation : nette augmentation des images réticulonodulaires bilatérales sans modification de la silhouette cardiaque.

Par contre, les modifications électriques sont nettes par rapport à 1958 : ECG de cœur pulmonaire chronique avec ondes P pulmonaires ($P_2 > P_3 > P_1$), axe à 120° ; ischémie-lésion dans les précordiales droites; onde S profonde en V6.

On pratique une exploration fonctionnelle pulmonaire qui donne les résultats suivants :

CV	: 3,6 (75 % de la CV th.)
VEMS	: 3
VEMS/CV	: 82 %
VR	: 1,4
VR/CT	: 27 %

Il est donc apparu un trouble ventilatoire restrictif net.

L'étude des gaz du sang donne les résultats suivants :

	Repos	Effort (épreuve de l'escabeau)	O ₂ pur
SaO ₂	96	90	100
pH	7,46	7,46	7,38
CO ₂ total	44	45	
PaCO ₂	27	28	
VA	4,1	8,8	

Il existe donc une très nette désaturation pour un effort modéré, avec hypocapnie témoin d'hyperventilation, mais une alcalose respiratoire non compensée.

Nous n'avons pu malheureusement faire de mesure de la capacité de diffusion (DLCO).

Devant la gravité de l'état du malade, on pratique une corticothérapie intraveineuse qui n'a qu'une action bénéfique momentanée.

En février 1960 se produit une surinfection pulmonaire qui entraîne le décès du malade dans un tableau de collapsus et de détresse respiratoire.

La vérification *post mortem* n'a pu être effectuée.

Conclusion. — Il s'agit d'une fibrose interstitielle diffuse d'origine indéterminée d'évolution très rapide vers le cœur pulmonaire chronique, la durée totale de l'évolution étant de 3 ans.

OBSERVATION N° 2

Des..., 48 ans.

Malade du service du Professeur FROMENT, où elle est hospitalisée pour la première fois le 22 février 1962, pour l'apparition d'une dyspnée d'effort associée à une baisse très nette de l'état général.

A l'interrogatoire, on apprend que depuis 5 ans elle présente une cyanose des lèvres et des doigts, et également un hippocratisme digital qui apparaît très net, lors du premier examen.

Dès 1960 apparaît une dyspnée d'effort qui croît progressivement parallèlement à une altération de l'état général.

— A l'entrée, la malade est apyrétique, la vitesse de sédimentation à 20 %, la cutiréaction négative.

A l'examen on note, outre l'amaigrissement, la cyanose et la dyspnée, du point de vue cardiovasculaire un pouls rapide à 100, un souffle systolique, un œdème malléolaire. L'ECG révèle un tracé de cœur pulmonaire chronique avec axe à $+ 120^\circ$, P pulmonaire et tracé d'ischémie-lésion droite.

A l'examen pulmonaire, on note la présence de râles fins aux bases.

La radiographie pulmonaire met en évidence une image réticulo-macronodulaire diffuse bilatérale, mais la tomographie montre de nombreuses cavités finement cerclées, aréolaires à la périphérie des champs pulmonaires, réalisant l'aspect du poumon en rayon de miel. Le volume cardiaque est normal, mais il existe une très importante saillie du deuxième arc gauche et également une dilatation des branches de l'artère pulmonaire.

L'exploration fonctionnelle respiratoire pratiquée dans le laboratoire du Professeur GALY donne les résultats suivants :

CV	: 1,26 (51 % de la CV th.)
VEMS	: 1,05
VEMS/CV	: 83 %
VR	: 1,1
VR/CT	: 48 %

Existence donc, d'un très important trouble ventilatoire restrictif avec VR bas.

L'étude des gaz du sang au repos et à l'effort :

	Repos	Effort (30 W/5 m)	O ₂ pur
SaO ₂	81	60	99
pH	7,37	7,32	7,31
CO ₂ total	57,2	48,5	47
PaCO ₂	43,3	41,1	40

montre qu'il existe une très nette désaturation oxyhémoglobinée du sang artériel déjà au repos, et atteignant 60 % à l'effort.

La DLCO est très abaissée, tant en valeur absolue que par rapport au VA :

DLCO : 7,09 ml/m/mm Hg (th. : 17) ;

DLCO/VA : 2,8 ml/m/mm Hg (th. : 5).

Bien que l'examen soit strictement négatif, on évoque l'étiologie sarcoïdique et l'on pratique une biopsie de Daniels qui ne montre aucun aspect épithélioïde.

La malade quitte le service avec un traitement comportant corticothérapie continue, digitaliques, diurétiques et régime sans sel.

**

Une nouvelle hospitalisation a lieu en novembre 1964 motivée par l'aggravation de la dyspnée et surtout par une nouvelle poussée d'insuffisance ventriculaire droite, avec cyanose, œdèmes, hépatomégalie et turgescence jugulaire. On note une augmentation du volume cardiaque et l'ECG montre les mêmes signes d'hypertrophie ventriculaire droite.

La radiographie pulmonaire montre le même aspect réticulo-macronodulaire.

L'exploration fonctionnelle respiratoire, de nouveau pratiquée, dans le laboratoire du Professeur GALY, confirme le trouble ventilatoire restrictif :

CV	: 1,44 (58 % de la CV th.)
VEMS	: 1,2
VEMS/CV	: 83 %
VR	: 1,2
VR/CT	: 36 %

et du point de vue des gaz du sang, la très nette aggravation de la désaturation oxyhémoglobinée du sang artériel au repos.

	Repos	Effort (20 W/7 m)	O ₂ 35 %	O ₂ pur
SaO ₂	76	65	75,5	97,5
pH	7,42	7,34	7,44	7,41
CO ₂ total .	52	40,7	47,2	49
PaCO ₂	35,4	32,9	30,8	34

L'abaissement du chiffre de la DLCO, tant en valeur absolue que par rapport au VA, corrobore également l'aggravation :

DLCO : 2,43 ml/m/mm Hg.

DLCO/VA : 1,35 ml/m/mm Hg.

DM : 26.

VC : 30.

Par ailleurs PA O₂ : 118 mm Hg

et Pa O₂ : 45 mm Hg.

ce qui donne un Gradient d'oxygène égal à 73 mm Hg.

La pression partielle d'oxygène alvéolaire est très élevée, ainsi que le Gradient d'oxygène.

Enfin la compliance est très nettement abaissée : 35 ml/cm H₂O.

**

Conclusion. — Fibrose interstitielle diffuse, d'origine indéterminée et d'évolution rapide, arrivée au stade de cœur pulmonaire chronique décompensé, 5 ans après l'apparition de la dyspnée.

OBSERVATION N° 3

Fan..., 62 ans (N° 5598).

Cette malade est hospitalisée dans le service du Professeur GALY le 15 septembre 1962 en raison d'un épisode pulmonaire aigu, avec température et expectoration mucopurulente. Elle présente par ailleurs une phlébite du membre inférieur gauche. (A noter qu'elle présente dans ses antécédents plusieurs phlébites dont on n'a pu trouver l'étiologie.)

Le diagnostic d'infarctus pulmonaire étant évoqué, on met la malade au traitement anticoagulant associé aux antibiotiques. Le tableau clinique s'améliore, mais la radiographie révèle l'existence d'images réticulonodulaires floconneuses, atteignant électivement les deux lobes inférieurs. Il existe cependant des éléments nodulaires dans le champ supérieur droit.

La silhouette cardiovasculaire est normale.

A ce stade, l'examen clinique est négatif, l'ECG normal et l'aspect endoscopique sans anomalies.

La biopsie bronchique systématique montre une fibrose bronchique dense englobant des îlots glandulaires avec épithélium conservé et aucun aspect de lymphangite.

L'électrophorèse révèle une diminution des albumines avec une augmentation des alpha 2 et des gamma globulines.

Albumine	34 %
Alpha 1	5,6 %
Alpha 2	14,5 %
Béta	15 %
Gamma	31 %

Le myélogramme révèle une plasmocytose à 9 %. On évoque alors la possibilité d'une lymphangite carcinomateuse secondaire à un néoplasme viscéral, mais toutes les investigations à la recherche du néoplasme primitif (U. I. V., F. O., examen gynécologique) sont sans résultat.

L'exploration fonctionnelle respiratoire pratiquée le 10 février 1962 donne les résultats suivants :

CV	: 2,5 (70 % de la CV th.)
VEMS	: 2,1
VEMS/CV	: 83 %
VR	: 1,7
VR/CT	: 41 %

Il existe donc un trouble ventilatoire restrictif modéré.

L'étude des gaz du sang au repos et à l'effort rapportée ci-dessous :

	Repos	Effort (40 W/10 m)	Oxygène pur
SaO ₂	89	82	96,5
pH	7,38	7,25	7,32
CO ₂ total	50	38	38
PaCO ₂	37	37	32

montre l'existence d'une désaturation oxyhémoglobinée déjà marquée au repos avec désaturation nette à l'effort moyen, d'une alcalose respiratoire compensée au repos et d'une acidose métabolique à l'effort.

*
**

Une nouvelle hospitalisation a lieu en février 1963, pour nouveau bilan fonctionnel respiratoire.

L'examen somatique met en évidence la présence de petits râles fins au niveau des bases. L'aspect radiologique des lésions pulmonaires est essentiellement le même.

On découvre une anémie importante à 2.430.000.

Globules rouges	2.430.000
Globules blancs	5.200
Polynucléaires	47
Eosinophiles	1
Lymphocytes	27
Moyens monocytes	15
Monocytes	10

Une nouvelle exploration fonctionnelle respiratoire est pratiquée qui confirme les résultats de la précédente :

CV	: 2,1 (60 % de la CV th.)
VEMS	: 1,7
VEMS/CV	: 83 %
VR	: 1,1
VR/CT	: 34 %
Temps de mixique	: 2 minutes.

Le trouble ventilatoire restrictif a donc légèrement augmenté.

L'étude des gaz du sang au repos et à l'effort donne les résultats suivants :

	Repos	Effort	O ₂ 15 %	O ₂ 40 %
SaO ₂	90	88,5	81	95,7
pH	7,39	7,37	7,43	7,41
CO ₂ total	47	41		
PaCO ₂	34	32,5		
VA	5,58	18		
VA/VG	80	85		
ER	28	35	32	31

La DLCO a pu être mesurée : elle est diminuée tant en valeur absolue que par rapport au V.A.

DLCO : 6,45 ml/m/cm Hg (th. : 22,5) ;

DLCO/VA : 2.2 ml/m/cm Hg (th. : 4,6).

Des tests cutanés mettent en évidence une grande sensibilité à l'antigène streptococcique.

Enfin le Latex est positif au 1/400.

Le mois suivant, on tente une désensibilisation par les gamma-globu-

lines, mais on provoque une réaction importante de type rhumatismal.

C'est à cette époque que la malade commence à accuser une dyspnée d'effort. D'autre part, on note l'installation d'une maladie de Dupuytren.

La malade quitte le service sous corticothérapie.

⊗
⊗

Elle sera revue en consultation le 19 mars 1964 : la dyspnée d'effort est d'intensité moyenne, l'examen clinique confirme l'existence de râles fins aux bases. L'image radiologique paraît stable.

On poursuit la corticothérapie.

Conclusion. — Fibrose interstitielle diffuse d'étiologie indéterminée évoluant depuis 3 ans chez une femme dans les antécédents de laquelle on relève plusieurs phlébites. La biopsie pulmonaire confirme la fibrose sans permettre d'en affirmer l'étiologie. A noter enfin un Latex positif.

OBSERVATION N° 4

Fou..., 53 ans.

Il s'agit d'une malade sur laquelle nous ne possédons que peu de renseignements cliniques, car elle n'a encore subi aucune hospitalisation motivée par son état pulmonaire.

Nous savons néanmoins que vers les années 1950-1951, elle a présenté un ictère grave, suivi d'une cirrhose méta-ictérique, entraînant une hypertension portale sévère avec hémorragies, varices œsophagiennes et splénomégalie, traitée à l'époque par le Professeur M. GIRARD, et qui ont conduit à pratiquer une anastomose porto-cave et une splénectomie en 1953.

(Actuellement, les fonctions hépatiques sont peu troublées et nous apprenons qu'une biopsie hépatique n'a pas été réussie.)

*
**

Sur le plan respiratoire, elle allègue une dyspnée d'effort légère remontant à une dizaine d'années, mais plus nette depuis 2 ans. C'est la raison pour laquelle elle est adressée à la consultation du laboratoire d'exploration fonctionnelle du Professeur GALY.

L'examen révèle un hippocratisme digital net, mais l'auscultation pulmonaire est normale.

La radiographie montre des éléments micronodulaires disséminés dans les deux champs pulmonaires.

L'exploration fonctionnelle respiratoire donne les résultats suivants :

CV	: 2,1 (100 % de la CV th.)
VEMS	: 1,6
VEMS/CV	: 77 %
VR	: 1,1
VR/CT	: 34 %

Les épreuves ventilatoires sont normales, le VR est normal, ainsi que le rapport VR/CT.

L'étude des gaz du sang au repos et à l'effort :

	Repos	Effort (10 W/5 m)	O ₂ pur
SaO ₂	88,5	81	99
pH	7,42	7,43	7,39
CO ₂ total	37,3	35,3	40,4
PaCO ₂	25,5	23,8	29,4

montre une désaturation nette au repos s'accroissant à l'effort et une alcalose respiratoire compensée au repos. La resaturation est complète sous oxygène pur.

Il s'agit donc d'un tableau typique de bloc alvéolo-capillaire.

La DLCO est très nettement abaissée, tant en valeur absolue que par rapport au VA :

DLCO : 6,74 ml/m/mm Hg (th. : 14,7) ;

DLCO/VA : 2,44 ml/m/mm Hg (th. : 4,9).

Conclusion. — Fibrose interstitielle diffuse d'origine indéterminée chez une femme de 53 ans qui présente par ailleurs une cirrhose hépatique probablement métabolique. Cette observation est à rapprocher de quelques cas d'association fibrose + cirrhose, publiée dans la littérature anglosaxonne (OSWALD, PARKINSON).

OBSERVATION N° 5

Fra..., 49 ans, cultivatrice (N° 4091).

Cette malade sans antécédents, sinon qu'elle est sujette à une rhinite chronique, présente en 1958 une bronchopneumopathie grippale qui régresse sous antibiothérapie.

Mais en octobre 1958 s'installe une dyspnée d'effort qu'accompagne une toux avec expectoration blanchâtre non purulente. Ces symptômes s'aggravent en juillet, lors de la ménopause, et parallèlement, on note une altération de l'état général.

La malade est hospitalisée le 7 novembre 1959 dans le service des Docteurs LAGÈZE et GALY.

Elle se présente en mauvais état général, dyspnéique à l'effort, mais l'examen clinique est entièrement négatif.

La vitesse de sédimentation est cependant à 50 % et la cuti-réaction négative. Aucune anomalie biologique n'est relevée. Les recherches de BK sont négatives, ainsi que les tests allergiques cutanés.

La radiographie pulmonaire montre un aspect réticulaire diffus, peu dense, prédominant dans les régions périphériques du poumon.

On pratique une bronchoscopie qui montre une légère rigidité de l'arbre bronchique ; la muqueuse est normale, il n'y a pas d'altération du calibre des conduits.

La biopsie muqueuse montre une paroi bronchique normale, sans aspect de malignité.

L'ECG est normal : axe à + 60°, zone de transition en V2.

La sérologie est négative, il existe une albuminurie modérée à 0,25, mais l'azotémie est normale à 0,35.

La malade est mise sous ACTH, ce qui l'améliore considérablement et elle quitte le service le 14 novembre 1959.

•••

Elle est réhospitalisée en avril 1960. La situation a quelque peu évolué. La dyspnée est présente au repos, l'expectoration est productive, mousseuse. La malade a de nouveau perdu 3 kilogrammes. Après une aménorrhée de 15 mois, les règles sont réapparues.

A l'examen, on note une diminution de l'augmentation thoracique. Le creux sus-claviculaire gauche paraît comblé, sans que l'on puisse vraiment parler d'adénopathie.

La cuti-réaction est toujours négative.

La radiographie pulmonaire montre une accentuation des images décrites lors du premier séjour.

La malade quitte le service sous corticothérapie.

•••

Elle sera revue en novembre 1961, et l'on note à cette date une aggravation nette de son état. La cyanose apparaît à l'effort, la toux devient pénible. On note la présence de râles fins au niveau des bases, et l'image radiologique est inchangée.

L'ECG est identique à celui de 1959.

On pratique une exploration fonctionnelle respiratoire complète qui donne les résultats suivants :

CV	: 1,1 (52 % de la CV th.)
VEMS	: 0,8
VEMS/CV	: 70 %
VR	: 1
VR/CT	: 46 %

Il existe donc un trouble ventilatoire restrictif majeur, avec un VR normal.

L'étude des gaz du sang au repos et à l'effort :

	Repos	Effort
SaO ₂	94	82
pH	7,40	7,38
CO ₂ total	56,7	51,3
PaCO ₂	41	38
VA	3,36	14

ER : 38

montre une saturation oxyhémoglobinée du sang artériel normale au repos et une très nette désaturation à l'effort. Il n'existe aucun trouble de l'équilibre acide-base.

La biopsie de Daniels n'apporte aucun argument quant au diagnostic étiologique : « Tissu cellulograisieux contenant de petits îlots de tissu ganglionnaire et lymphatique. Pas de lésions néoplasiques, pas de lésions spécifiques inflammatoires ».

Un traitement cortisonique au long cours est de nouveau prescrit.

•••

Enfin, une dernière hospitalisation a lieu en mai 1962. L'état général s'est amélioré. Les images radiologiques sont inchangées, mais la dyspnée est moindre. Néanmoins, l'exploration fonctionnelle respiratoire montre que, sur ce plan, la maladie n'a pas évolué.

CV : 1,7 (78 % de la CV th.)
 VEMS : 1,3
 VEMS/CV : 74 %
 VR : 1,7
 VR/CT : 37 %

L'étude des gaz du sang au repos et à l'effort montrent des chiffres semblables à ceux de l'année précédente.

	Repos	Effort (75 W/5 m)
SaO ₂	92	80
pH	7,38	7,26
CO ₂ total	51	40
PaCO ₂	38	38

La DLCO est nettement abaissée, tant en valeur absolue que par rapport au VA.

DLCO : 7,74 ml/m/mm Hg (th. : 17,6) ;
 DLCO/VA : 3,3 ml/m/mm Hg (th. : 4,9).

La corticothérapie est poursuivie.

Conclusion. — Fibrose interstitielle diffuse authentique d'étiologie indéterminée évoluant depuis 3 ans sans aggravation notable sur le plan fonctionnel pendant la durée de l'observation.

OBSERVATION N° 6

Gir..., 33 ans, employé à la ville.

Ce malade a été hospitalisé dans la clinique cardio-vasculaire du Professeur FROMENT le 24 octobre 1963, en raison d'une cardiopathie droite sévère, dans le but d'en trouver l'étiologie.

A noter dans les antécédents une bacillose traitée de novembre 1956 à avril 1957.

Du point de vue respiratoire, le sujet déclare n'avoir jamais pu suivre ses camarades dans leurs jeux dès sa plus tendre enfance. A l'âge de 14 ans, apparaît une dyspnée d'effort qui ne cessera plus.

Alors qu'il était suivi régulièrement depuis sa bacillose, son médecin traitant a la surprise de découvrir le 30 juillet 1963 inopinément à l'ECG une hypertrophie ventriculaire droite. Il demande alors l'hospitalisation, surtout que récemment est apparue une toux discrète, entraînant une expectoration blanchâtre, non purulente.

A l'entrée, on note que le malade présente une certaine débilité mentale, et l'examen révèle plusieurs malformations : pectus excavatum, hypospadias, varices des membres inférieurs.

L'examen cardiovasculaire montre un deuxième bruit claqué et un claquement systolique ; l'ECG un axe à + 130°, des ondes S larges de V₂ à V₆, une inversion de T en précordiales et de grandes ondes P.

L'examen physique du thorax met en évidence des râles fins aux bases.

La radiographie pulmonaire montre l'existence d'une réticulation diffuse au niveau des deux champs pulmonaires. La silhouette cardiaque est augmentée de volume ainsi que les artères pulmonaires. On note enfin dans le sommet droit des images séquellaires de la bacillose.

L'examen des autres appareils est négatif, et on note une cyanose des lèvres et des ongles, ainsi qu'un hippocratisme digital net.

La formule sanguine révèle une polyglobulie à 6 millions, l'hématocrite étant à 62 %.

Trois hypothèses sont alors avancées pour expliquer cet état clinique : une cardiopathie congénitale, une hypertension pulmonaire ou enfin, une affection respiratoire entraînant une complication d'ordre cardiaque.

Un cathétérisme cardiaque est pratiqué qui permet d'éliminer un shunt ou toute cardiopathie congénitale.

La clé du diagnostic est fournie par l'exploration fonctionnelle respiratoire, effectuée dans le laboratoire d'exploration fonctionnelle du Professeur GALY.

CV	: 2,3 (47 % de la CV th.)
VEMS	: 1,8
VEMS/CV	: 78 %
VR	: 1,1
VR/CT	: 32 %

Il existe un trouble ventilatoire restrictif net, avec VR normal.

L'étude des gaz du sang au repos et à l'effort :

	O2 21 %		O2 30 %	
	Repos	Effort (léger pédalage sans charge)	Repos	Effort
SaO2	83	73	94,5	95
pH	7,42	7,39	7,40	7,38
CO2 total .	50,6	52,2	46,7	49,1
PaCO2	34	37,8	32,8	36
V.	9	12	7	12
VA	6,09	4,56	5,77	6,23
VA/V	67,6 %	38 %	82 %	52 %
VD	112			

montre une très nette désaturation oxyhémoglobinée au repos avec une importante chute de la saturation à l'effort. Il n'y a pas de troubles de l'équilibre acide-base au repos.

La DLCO est très abaissée, tant en valeur absolue que par rapport au VA.

DLCO : 8,5 ml/m/mm Hg (th. : 25,4) ;

DLCO/VA : 3,2 ml/m/mm Hg (th. : 5,5).

Conclusion. — Tableau de cœur pulmonaire chronique par fibrose interstitielle diffuse d'étiologie indéterminée chez un jeune sujet de 33 ans, qui présente par ailleurs plusieurs malformations extrapulmonaires.

OBSERVATION N° 7

Min..., 27 ans, militaire (ex-menuisier).

(Observation du Service de Pneumo-Phtisiologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes, déjà publiée in *Presse Médicale* : 1961, 55, pp. 2542-2545 « Miliare chronique et travail des bois exotiques », par MM. H. BOUCHER, M. FROMENTIN, J. ROUMAGOUX, R. SOUQUET, A. CALENDINI et Cl. PARADO.)

Il s'agit d'un sous-officier de carrière, fils unique, célibataire, sans antécédents familiaux ou personnels particuliers. A 17 ans, à l'issue de sa scolarité, il entre dans une usine de contreplaqué. Dix-huit mois plus tard, en février 1954, il s'engage dans l'aviation. Certes, il n'appartient pas au personnel navigant, mais aux commandos de l'Armée de l'Air, et à ce titre, il est soumis régulièrement à une surveillance médicale stricte, avec radioscopie semestrielle. Il participe de façon active aux opérations de maintien de l'ordre en Algérie dans des conditions difficiles, exigeant de gros efforts physiques. A aucun moment, il ne ressent une gêne respiratoire quelconque.

**

En décembre 1959, survient sans cause apparente une dyspnée d'effort qui entrave rapidement l'activité du malade et qui augmente progressivement, à tel point que douze jours après son apparition, elle l'amène à consulter. Admis à l'Infirmerie du Corps, il est fébrile, très dyspnéique, accuse un point de côté thoracique droit et présente une toux sèche, quinteuse. Le retentissement sur l'état général est net, avec un amaigrissement de 6 kilos. Une radiographie fait découvrir d'importantes images parenchymateuses.

Il s'agit d'une miliare à grains ronds fins, nets, confluant par place ; grossièrement symétrique, elle prédomine aux parties médianes, atteint les sommets et respecte les bases qui paraissent emphysémateuses. Les régions périhilaires et hilaires donnent une impression de surcharge par adénopathie et travées de sclérose. Les tomographies des hiles montrent une densification globale des régions péribronchiques, mais ne permettent pas d'individualiser des masses bien limitées sur les coupes médianes.

Sur le plan fonctionnel on relève :

CV	: 3
VEMS	: 2,1
VEMS/CV	: 73 %

L'aspect ténu des lésions fait douter de la tuberculose. La stricte négativité des réactions allergiques à la tuberculine, l'absence de B. K. au tubage et dans l'expectoration recueillie après bronchoscopie, puis ultérieurement l'inefficacité du traitement antibiotique triple instauré par prudence permettront d'éliminer cette hypothèse.

Aucun élément ne vient étayer celle d'une sarcoïdose. Outre l'aspect radiologique peu évocateur du fait de l'absence d'adénopathies, on note qu'il n'existe aucun signe périphérique, ni splénomégalie, ni ganglions superficiels, et pas de lésions cutanées ou osseuses.

Par contre, la sérologie virale signe l'origine grippale de l'épisode fébrile : réaction de fixation du complément pour le virus grippal type A

positive à 1/256. Mais après la résolution de l'épisode aigu et malgré un traitement antibiotique prolongé, les lésions radiologiques persistent.

Ce n'est qu'au moment où la corticothérapie sera associée, en mars 1960, que va s'amorcer le nettoyage radiologique. Le malade reçoit ainsi 1.113 comprimés de delta-cortisone à 5 mg, en onze semaines. Cependant, l'état général s'améliore, la dyspnée disparaît, la reprise de poids est nette.

En raison de cette amélioration, on admet, dans le doute, et malgré la persistance de réactions tuberculiniques négatives, la possibilité d'une participation bacillaire: le traitement antibiotique est poursuivi et le malade envoyé à Briançon en septembre 1960 pour complément de cure et de repos.

*
♦♦

A son retour dans le service, en février 1961, on constate une amélioration importante mais incomplète. L'état général est satisfaisant, la dyspnée d'effort discrète, la cuti-réaction et l'intra-dermo-réaction à la tuberculine toujours négatives.

Radiologiquement, le nettoyage n'est pas total, l'aspect ouaté a fait place à une image de sablage. Les lésions sont toujours diffuses, mais l'emphysème des bases semble s'être accentué avec apparition de bulles. Les coupes tomographiques confirment l'existence d'un fin granité avec fibrose diffuse à point de départ hilare, emphysème des bases et des sommets.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires pratiquées en avril dans la Clinique de Pneumo-Phtisiologie du Professeur J. BRUN donnent les résultats suivants :

CV	: 4,8 (100 % de la CV th.)
VEMS	: 3,2
VEMS/CV	: 67 %
VR	: 1,2
VR/CT	: 20 %

L'épreuve pharmacodynamique à l'acétylcholine (1 %) est négative.

La saturation oxyhémoglobinée du sang artériel au repos est à 97 %.

Le sujet quitte l'hôpital en juin 1961 avec une corticothérapie d'entretien.

*
♦♦

Il sera revu un an plus tard, en octobre 1962.

L'image radiologique est stable. Une nouvelle exploration fonctionnelle respiratoire est pratiquée dans le laboratoire du Professeur GALY, exploration dont nous rapportons les chiffres ci-dessous :

CV	: 4,8 (soit 100 % de la CV th.)
VEMS	: 3,1
VEMS/CV	: 62 %
VMM	: 109
VR	: 1,55
VR/CT	: 24 %

La ventilation est donc normale. Le VR est normal, ainsi que le rapport VR/CT.

L'étude des gaz du sang au repos et à l'effort est malheureusement incomplète, mais montre néanmoins l'existence d'une saturation oxyhémoglobinée du sang artériel normale au repos et d'une légère désaturation à l'effort.

Repos : 93,2 % ;

Effort : 90,2 %.

La DLCO est abaissée tant en valeur absolue que par rapport au volume alvéolaire :

DLCO : 20 ml/m/mm Hg (th. : 28) ;

DLCO/VA : 3,9 ml/m/mm Hg (th. : 5,63).

Conclusion. — Militaire de 27 ans chez lequel est découverte, à l'occasion d'un état grippal, une image réticulonodulaire diffuse. Les épreuves fonctionnelles respiratoires montrent, après deux ans d'évolution, un syndrome de désaturation d'effort alors que les épreuves ventilatoires sont normales.

Il s'agit d'une fibrose interstitielle diffuse dans l'étiologie de laquelle est invoqué le rôle de la silice contenue dans le papier émeri utilisé pour le polissage des bois exotiques.

OBSERVATION N° 8

Rou..., 57 ans, magasinier (N° 8791).

Ce malade sans antécédents, présente début 1960 une baisse de l'état général se traduisant par une perte de poids de 12 kilos en 2 ans, et qui l'oblige à cesser le travail.

En juin 1961 apparaît une dyspnée d'effort qui devient rapidement constante, qui s'accompagne d'une toux sèche, et d'une sensation de gêne pharyngée, qui le conduit dans un service d'Oto-Rhino-Laryngologie. Le bilan pratiqué est négatif, mais la radiographie pulmonaire révèle l'existence d'une image miliaire à gros grains. Il est admis dans le service du Professeur GALY.

Outre un état général déficient, on note une dyspnée d'effort marquée, et du point de vue radiologique une image réticulomacronodulaire diffuse bilatérale qui respecte cependant les deux apex.

L'examen clinique est négatif, la vitesse de sédimentation est à 28 % et la cuti-réaction positive.

L'interrogatoire ne permet pas de trouver de risque d'exposition pneumoconiotique, ce malade ayant exercé, outre le métier de magasinier, celui de boulanger.

Une biopsie préscalénique est pratiquée, mais on ne trouve pas d'éléments lymphoïdes.

La bronchoscopie révèle un aspect endoscopique normal et la biopsie systématique de l'éperon lobaire supérieur révèle un aspect de bronchite fibro-œdémateuse avec dissociation des glandes, sans aucun élément néoplasique ou épithélioïde.

Une radiographie des mains ne montre pas d'ostéite kystique et l'examen général ne révèle ni manifestations cutanées, ni adénopathies, ni splénomégalie.

Les recherches de B.K. sont négatives.

Par contre, l'exploration fonctionnelle respiratoire donne les résultats suivants :

CV	: 2,5 (72 % de la CV th.)
VEMS	: 2,04
VEMS/CV	: 79 %
VR	: 1,9
VR/CT	: 42 %

Il existe donc un trouble ventilatoire restrictif.

L'étude des gaz du sang au repos et à l'effort :

	Repos	Effort (75 W/11 m)
SaO ₂	93,5	87
pH	7,43	7,38
CO ₂ total	49,6	37,4
PaCO ₂	33	28
Va	5,9	38
Va/V	76 %	69 %
ER : 46		

montre une saturation normale au repos et une nette désaturation oxy-hémoglobinée du sang artériel à l'effort, avec légère alcalose respiratoire compensée.

La DLCO est légèrement abaissée, tant en valeur absolue que par rapport au VA.

DLCO : 16,8 ml/m/mm Hg (th. : 19) ;

DLCO/VA : 4 ml/m/mm Hg (th. : 4,8).

**

Le malade est contrôlé trois mois plus tard, en mai 1962 : l'état général est stationnaire, mais la dyspnée s'est accrue. Les images radiologiques s'accroissent.

— Une nouvelle biopsie de Daniels est négative.

— L'ECG montre l'existence d'un bloc complet de la branche droite.

— L'exploration fonctionnelle respiratoire confirme les données de l'examen précédent :

CV	: 2,2
VEMS	: 1,6
VEMS/CV	: 74 %
VR	: 1,4
VR/CT	: 38 %

— L'étude des gaz du sang au repos et à l'effort :

	Repos	Effort (50 W/9 m)	O ₂ pur
SaO ₂	91	71	98,5
pH	7,40	7,35	7,34
CO ₂ total	49,5	40	
PaCO ₂	35,5	31	

montre une très nette aggravation de la désaturation oxyhémoglobinée du sang artériel pour un effort moindre qu'au premier examen, la resaturation étant cependant complète sous oxygène pur.

Par contre, la DLCO a sensiblement diminué :

DLCO : 7,28 ml/m/mm Hg (th. : 19).

Le malade quitte le service sous corticothérapie.

En septembre 1962, le sujet est de nouveau hospitalisé en raison de la recrudescence de la dyspnée. Il s'y adjoint une toux pénible. L'état général est bon, la vitesse de sédimentation normale. L'examen physique du thorax révèle l'apparition de râles fins au niveau des bases.

La radiographie pulmonaire montre que les images précédemment décrites ont tendance à confluer.

L'exploration fonctionnelle respiratoire et l'étude des gaz du sang au repos et à l'effort sont tout à fait semblables aux précédentes :

CV	: 2,46 (71 % de la CV th.)
VEMS	: 2,07
VEMS/CV	: 84 %
VR	: 1,8
VR/CT	: 42 %

	Repos	Effort
SaO ₂	91	79
pH	7,41	7,41
CO ₂ total	48,5	43,5
PaCO ₂	33,5	30

DLCO : 7,38 ml/m/mm Hg ;
DLCO/VA : 1,94 ml/m/mm Hg.

La corticothérapie est poursuivie.

Un nouveau contrôle a lieu en février 1963.

CV	: 2,6
VEMS	: 2,1
VEMS/CV	: 83 %
VR	: 1,2
VR/CT	: 31 %

	Repos	Effort	40 % O ₂	Effort (40 % O ₂)	O ₂ pur 10'
SaO ₂	92	86,5	97	97	97,5
pH	7,43	7,42	7,39	7,38	7,37
CO ₂ total	43				
PaCO ₂	28,6		31,9	29,1	31,7
Va	5,6	6,4	21		
Va/V	47	38	46		
ER	50	74	56		

DLCO : 8,8 ml/m/mm Hg ;
DLCO/VA : 2,4 ml/m/mm Hg.

Ces données sont comparables à celles de l'examen précédent.

Par ailleurs, on pratique un test d'agglutination au Valler Rose, négatif, mais le Latex est positif au 1/100°.

L'électrophorèse montre une diminution de l'albumine et une augmentation des alpha 2 globulines :

Albumine	41 %
Alpha 1	6,3 %
Alpha 2	17,2 %
Béta	15,9 %
Gamma	19 %

Conclusion. — Fibrose interstitielle diffuse d'origine indéterminée évo-

luant depuis 3 ans, mais d'aggravation rapide. La biopsie pulmonaire n'a pas permis de mettre une étiologie en évidence.

A noter un Latex positif sans que le malade accuse de manifestations rhumatoïdes.

OBSERVATION N° 9

Gag..., 55 ans, employé d'usine.

(Observation du Service du Professeur TOLOT, Hôpital J.-Courmont.)

Ce sujet, d'origine italienne, dans les antécédents duquel on relève de fréquents épisodes bronchitiques hivernaux, est employé de 1947 à 1949 dans une usine traitant l'aluminium, puis de 1949 à 1961 travaille dans le béryllium.

En mai 1952 il doit interrompre ses activités en raison d'un épisode pulmonaire aigu motivant l'hospitalisation. Nous ne possédons pas de détails sur les investigations alors pratiquées, mais nous savons que l'hypothèse d'une pneumoconiose fut écartée.

En mai 1961, lors d'un examen de la Médecine du Travail, on découvre une image pulmonaire légèrement suspecte, si bien que le sujet est à partir de cette date régulièrement suivi.

En octobre de la même année, le sujet accuse une baisse de l'état général et une toux grasse ramenant une expectoration mucopurulente. Il est alors immédiatement hospitalisé dans le service du Professeur TOLOT à l'Hôpital J.-Courmont.

A l'entrée, le sujet est dyspnéique, comme à chaque épisode bronchitique.

La température est à 37,6°, la vitesse de sédimentation à 40 %, la cutiréaction positive.

L'examen somatique est normal en dehors d'une tension artérielle à 20/9 anciennement connue.

La radiographie pulmonaire met en évidence, en dehors d'une condensation d'aspect nuageux au niveau du lobe supérieur témoin d'une scissurite, une image de type réticulaire diffuse et bilatérale.

Une exploration fonctionnelle respiratoire est pratiquée dans le laboratoire du Professeur GALY, dont nous rapportons ci-dessous les résultats :

CV	: 3,1 (soit 95 % de la CV th.)
VEMS	: 2,1
VEMS/CV	: 70 %
VR	: 2,3
VR/CT	: 42 %

La ventilation externe est donc normale. Le VR est augmenté, ainsi que le rapport VR/CT.

L'étude des gaz du sang au repos et à l'effort :

	Repos	Effort
SaO ₂	95	95
pH	7,36	7,26
CO ₂ total	42	33,5
PaCO ₂	32	32
Va	6	30
Va/V	49 %	60 %

montre l'existence d'une saturation oxyhémoglobinée du sang artériel normale au repos et à l'effort, avec cependant une acidose métabolique au repos non compensée, difficile à expliquer.

La DLCO est légèrement abaissée :

DLCO : 22,7 ml/m/mm Hg (th. : 28).

Un traitement antibiotique adapté au bacille de Friedlander trouvé dans l'expectoration amène une rapide amélioration et le malade quitte le service avec un traitement d'Extencilline.

Deux mois après la reprise du travail qui a lieu en avril 1962, le malade est réhospitalisé en raison de la réapparition de la toux, de l'expectoration et de la dyspnée.

L'examen somatique révèle la présence de signes bronchiques bilatéraux ainsi qu'une diminution nette de l'augmentation thoracique.

La radiographie pulmonaire confirme la présence des images de type réticulaire décrites au précédent séjour.

L'exploration fonctionnelle pratiquée dans le laboratoire du Professeur GALY montre une diminution des paramètres ventilatoires par rapport à l'examen pratiqué en 1961 :

CV	: 2,8 (83 % de la CV th.)
VEMS	: 1,9
VEMS/CV	: 70 %
VR	: 2,1
VR/CT	: 44 %

L'étude des gaz du sang au repos et à l'effort :

	Repos	Effort (100 W/4 m) (+ 60 W/6 m)
SaO ₂	89	87,4
pH	7,39	7,35
CO ₂ total	45,9	38,5
PaCO ₂	33	30

montre une nette désaturation oxyhémoglobinée du sang artériel au repos avec alcalose respiratoire compensée et une chute légère de la saturation à l'effort.

Parallèlement, on note une diminution de la DLCO, tant en rapport absolu que par rapport au VA :

DLCO : 18,3 ml/m/mm Hg (th. : 28) ;

DLCO/VA : 4,4 ml/m/mm Hg (th. : 4,8).

En septembre 1962, le sujet présente un nouvel épisode aigu, avec point de côté basithoracique gauche. Un traitement antibiotique et corticoïde en vient difficilement à bout. A partir de cette date, la dyspnée d'effort devient continue. L'image réticulaire pulmonaire devient beaucoup plus nette.

L'exploration fonctionnelle respiratoire et l'étude des gaz du sang au repos et à l'effort donnent des résultats identiques à ceux obtenus lors de l'examen précédent.

CV	: 2,7 (78 % de la CV th.)
VEMS	: 2,04
VEMS/CV	: 75 %
VR	: 2,3
VR/CT	: 42 %

	Repos	Effort (100 W/10 m)
SaO ₂	90,5	89,5
pH	7,41	7,30
CO ₂ total	40	29,2
PaCO ₂	28	26

Conclusion. — Fibrose interstitielle diffuse d'aggravation lente chez un sujet exposé professionnellement au risque béryllique de 1959 à 1961. Il semble donc que le Béryllium puisse être retenu comme facteur étiologique.

OBSERVATION N° 10

Gri..., 25 ans, employé d'usine.

Début 1959, alors qu'il est employé à la récupération du Glucinium, ce sujet sans antécédents notables, est victime d'une intoxication par vapeurs chlorées entraînant une trachéobronchite avec toux et expectoration mucopurulente. Cet épisode aigu est suivi d'une période d'asthénie, d'inappétence et d'une perte de poids qui conduisent à pratiquer une radiographie pulmonaire : elle objective une image de type réticulo-nodulaire diffuse, bilatérale.

De plus, on note une vitesse de sédimentation élevée et une intradermoréaction très positive : on porte alors le diagnostic de tuberculose, bien que les recherches de B. K. soient négatives.

Le traitement antibiotique spécifique est instauré, et ce, sans succès. Un an plus tard, le sujet est toujours en mauvais état général et présente une dyspnée d'effort. Il en est ainsi jusqu'en janvier 1962, date à laquelle il est hospitalisé dans le service du Professeur GALY.

A l'entrée, en dehors de la dyspnée survenant au moindre effort, on note une toux sèche, sans expectoration, ainsi qu'une anorexie et une asthénie intense, et enfin une cyanose labiale.

La radiographie pulmonaire confirme l'existence de l'aspect réticulo-nodulaire diffus.

Une exploration fonctionnelle est pratiquée qui donne les résultats suivants :

CV	: 2,01 (54 % de la CV th.)
VEMS	: 1,7
VEMS/CV	: 70 %
VR	: 1,3
VR/CT	: 40 %

Il existe donc, du point de vue ventilatoire, un trouble restrictif pur.

L'étude des gaz du sang au repos et à l'effort :

	Repos	Effort (50 W/12 m)	O ₂ pur
SaO ₂	93	84,5	98
pH	7,41	7,37	7,43
CO ₂ total	53,7	48,7	50
PaCO ₂	37	36	33

montre une saturation normale au repos avec très nette désaturation d'effort et resaturation sous oxygène pur.

La DLCO est abaissée, tant en valeur absolue que par rapport au VA :

DLCO : 14,4 ml/m/mm Hg (th. : 23) ;
DLCO/VA : 4,6 ml/m/mm Hg (th. : 5,8).

On pose alors le diagnostic de fibrose interstitielle diffuse par exposition au béryllium, en raison des antécédents professionnels.

La recherche du béryllium urinaire (à cette époque, c'est-à-dire 3 ans après l'exposition) montre un taux de 0,9 mg/l, chiffre peu significatif.

Sous oxygénothérapie et corticothérapie; l'état général du sujet s'améliore, la chute pondérale est enrayée.

En juin 1962, après un séjour de deux mois en maison de repos, il est réhospitalisé. Seule la dyspnée persiste.

L'examen clinique est négatif. L'ECG est normal, et la radiographie pulmonaire est redevenue pratiquement normale.

L'exploration fonctionnelle respiratoire montre l'amélioration des paramètres ventilatoires :

CV : 2,5 (soit 60 % de la CV th.)
VEMS : 2,04
VEMS/CV : 75 %
VR : 0,65
VR/CT : 20 %

L'étude des gaz du sang au repos et à l'effort montre la disparition du syndrome de bloc alvéolocapillaire et parallèlement l'amélioration de la DLCO, tant en valeur absolue que par rapport au VA.

	Repos	Effort	O2 pur
SaO2	96	96	97
pH	7,40	7,38	7,33
CO2 total	59	49	44,7
PaCO2	38	36	36,8

DLCO : 18,7 ml/m/mm Hg ;
DLCO/VA : 6 ml/m/mm Hg.

Ce malade a pu être revu en consultation à deux reprises dans le service, en octobre 1962 et janvier 1963.

La dyspnée est pratiquement nulle, la cyanose a disparu, le cliché pulmonaire est normal.

L'exploration fonctionnelle respiratoire, l'étude des gaz du sang au repos et à l'effort, et celle de la DLCO donnent des résultats tout à fait normaux :

CV : 3,03 (85 % de la CV th.)
VEMS : 2,4
VEMS/CV : 82 %
VR : 1,2
VR/CT : 28 %

	Repos	Effort (100 W/10 m)
SaO2	97,5	94,5
pH	7,40	7,30
CO2 total	52,6	41
PaCO2	37,5	36

DLCO : 27 ml/m/mm Hg ;
DLCO/VA : 7,5 ml/m/mm Hg.

Le traitement corticothérapique est interrompu en octobre 1962.

On a noté ultérieurement l'apparition de polymicroadénopathies et surtout d'une splénomégalie. Ces manifestations ont donc fait évoquer l'origine sarcoïdосique de la fibrose interstitielle diffuse.

L'examen hématologique s'est révélé normal, et une biopsie ganglionnaire inguinale n'a pas montré d'aspect sarcoïdосique.

Conclusion. — Fibrose interstitielle diffuse régressive, aussi bien du point de vue clinique, radiologique que fonctionnel, sous l'influence du traitement corticoïde.

Le rôle étiologique de l'intoxication béryllique semble devoir être retenu, d'autant que certaines observations de fibrose pulmonaire interstitielle diffuse régressive d'origine béryllique sont mentionnées dans la littérature.

OBSERVATION N° 11

Cot..., 38 ans, magasinier.

On relève dans les antécédents de ce sujet un séjour en milieu héliomarin pour scoliose à l'âge de 15 ans et un ulcus découvert à l'âge de 20 ans traité médicalement. Il a reçu le B.C.G. en 1956, mais la cuti-réaction est restée négative.

Ce malade, chez lequel les radiographies pulmonaires pratiquées tous les ans étaient normales, présente en février 1954 un iritis bilatéral traité par le Professeur PAUFIQUE à l'occasion duquel furent découvertes des adénopathies hilaires qui auraient été traitées par 10 séances de radiothérapie (?), la cuti-réaction étant négative. A l'occasion de cet épisode, le malade n'a arrêté son travail que trois semaines.

En juin 1956, à la suite d'une baisse de l'état général associé à une anorexie et une asthénie, on découvre une opacité micronodulaire diffuse mais prédominant à droite. Le sujet est alors traité pendant trois mois à domicile où il reçoit 40 gr. de Streptomycine et 300 mgr. par jour de Rimifon. Les images pulmonaires ne se modifient pas.

Il est alors hospitalisé à la clinique des Essarts où l'on ajoute du P.A.S. en perfusion. Les images ne se modifient toujours pas ; il est alors envoyé au Sanatorium du Mont Blanc (Plateau d'Assy) où il entre le 13 décembre 1956. Il y reste 5 mois et y reçoit le traitement antibiotique triple. La cuti-réaction est toujours négative.

Le malade rentre chez lui en avril 1957 et reprend ses activités professionnelles.

En octobre 1959, alors qu'il est gêné depuis quelques mois par une dyspnée d'effort, la radiographie pulmonaire montre l'existence d'une image micronodulaire diffuse, surtout à droite. La cuti-réaction est toujours négative. Une exploration fonctionnelle est pratiquée par le Docteur NICKLY qui montre l'existence d'un trouble ventilatoire restrictif :

CV : 2,5 (75 % de la CV th.)
VEMS : 2
VEMS/CV : 80 %

Il est alors adressé dans le service du Professeur GALY le 6 novembre 1959.

A l'entrée, l'état général est satisfaisant, la température à 37°, la VS à 10 %. Il n'y a pas de sucre dans les urines, et pas d'albumine.

On ne note ni dyspnée de repos, ni cyanose, ni hippocratisme digital. L'examen cardiovasculaire est normal. L'E.C.G. montre un axe à + 90° sans signes d'ischémie droite. Les ondes P sont normales et la zone transitionnelle se situe en V3.

L'auscultation pulmonaire est normale et la radiographie thoracique montre une image miliaire macronodulaire très dense, plus nette dans les lobes supérieurs, sans adénopathies hilaires.

On découvre une adénopathie sus-claviculaire gauche dont on fait l'examen histologique et qui prouve l'origine sarcoïdique de l'affection : « Amas épithélioïde déjà organisé et fibrose dans un ganglion remanié. Aspect de B. B. S. ».

Le malade quitte le service le 19 novembre 1959.

**

Il est réhospitalisé trois ans plus tard, en mai 1962. Durant cette période, il a pris 4 comprimés de Décadron par jour et a reçu des injections régulières d'ACTH.

Deux explorations fonctionnelles respiratoires de contrôle ont été pratiquées par le Docteur NICKLY, l'une le 4 mars 1960 :

CV : 3,1 (85 % de la CV th.)
VEMS : 2,4
VEMS/CV : 77 %

et l'autre le 24 avril 1961 :

CV : 3,4 (90 % de la CV th.)
VEMS : 2,9
VEMS/CV : 75 %

La nouvelle hospitalisation est motivée par une baisse de l'état général avec perte de poids importante. La cuti-réaction est négative et on ne note pas de nouvelles localisations sarcoïdiques. Le traitement corticoïde avait entraîné une nette amélioration de l'image miliaire, sans que pour cela l'image soit normale. On assiste alors à une rechute radiologique.

L'exploration fonctionnelle respiratoire pratiquée dans le laboratoire du Professeur GALY montre un trouble ventilatoire restrictif :

CV : 2,5 (59 % de la CV th.)
VEMS : 2,1
VEMS/CV : 80 %
VR : 1,06
VR/CT : 29 %

le rapport VR/CT étant normal.

L'étude des gaz du sang au repos et à l'effort montre une saturation au repos avec désaturation nette à l'effort et alcalose respiratoire compensée au repos.

	Repos	Effort (85 W/10 m)
SaO ₂	94	90
pH	7,38	7,26
CO ₂ total	49,6	42
PaCO ₂	36,4	40

La DLCO est diminuée, tant en valeur absolue que par rapport au VA :

DLCO : 13 ml/m/mm Hg (th. : 20,8) ;

DLCO/VA : 4,1 ml/m/mm Hg (th. : 5,3).

Le malade quitte le service avec 4 Médrol par jour.

Il est réhospitalisé dans le service du Professeur GALT le 20 octobre 1962, se plaignant de clochers fébriles à 40° durant 48 heures sans signe de localisation avec myalgies et arthralgies diffuses. La cuti-réaction est devenue *positive* et la vitesse de sédimentation est à 40 %.

Plusieurs hémocultures se révèlent négatives, ainsi que les séro-diagnosics typhique et de la fièvre de Malte.

Il existe une albuminurie à 0,30 g, mais le compte d'Addis est normal et l'urée est à 0,22 g.

La formule sanguine est la suivante :

Globules rouges	4.450.000
Globules blancs	7.400
Polynucléaires	80 %
Lymphocytes	14 %
Moyens monocytes	5
Monocytes	1

Le fond d'œil ne montre pas de granulations choroïdiennes.

L'image radiologique s'est sensiblement modifiée : la miliaire a régressé pour faire place à une image de type réticulaire diffus.

On met le malade au traitement Streptomycine, Rimifon et ACTH. La température se normalise et le malade quitte le service après 2 mois d'hospitalisation. On poursuit à domicile le traitement antibiotique et on y adjoint des doses dégressives de Médrol.

Une exploration fonctionnelle et une étude des gaz du sang, pour contrôle, auront lieu en janvier 1963 :

CV	: 3,03 (80 % de la CV th.)
VEMS	: 2,3
VEMS/CV	: 75 %
VR	: 1,3
VR/CT	: 32 %.

Le trouble restrictif s'est donc amélioré.

	Repos	Effort
SaO ₂	97,5	94,5
pH	7,40	7,30
CO ₂ total	52,7	41
PaCO ₂	37,5	36

La saturation oxyhémoglobinée du sang artériel est donc normale au repos et à l'effort.

La mesure de la DLCO montre des chiffres normaux :

DLCO : 24,6 ml/m/mm Hg ;

DLCO/VA : 6,8 ml/m/mm Hg.

Le malade sera enfin revu en novembre 1963 en raison de la récurrence

et de la réapparition de l'image miliaire diffuse correspondant à un nouvel arrêt du traitement corticoïde.

Conclusion. — Fibrose interstitielle diffuse à forme miliaire, le syndrome physiopathologique étant apparu au moment de la régression de la miliaire sous traitement corticoïde.

OBSERVATION N° 12

Gui..., 60 ans.

Nous avons vu cette malade en consultation lors de son hospitalisation dans la clinique d'Endocrinologie du Professeur GUINET où elle était entrée pour investigation à la recherche d'une éventuelle hypothyroïdie.

En septembre 1963 apparaissent une asthénie et une anorexie, ainsi que des œdèmes au niveau des membres inférieurs. La malade note par ailleurs une frilosité anormale et une fonte musculaire au niveau des cuisses.

L'examen clinique confirmatif montre, de plus, une dépilation au niveau de la queue des sourcils. On ne trouve aucun autre signe de la série thyroïdienne, tant du point de vue clinique que du point de vue biologique.

Par contre, un examen attentif des extrémités montre qu'elles sont le siège de petites ulcérations plus ou moins anciennes.

Un interrogatoire précis permet d'établir l'existence de crises vasomotrices au froid, ainsi qu'une diminution de la mobilité du visage jusqu'alors négligées par la malade.

On pose alors le diagnostic de sclérodermie au début.

La radiographie pulmonaire montre l'existence d'une image de type micronodulaire bilatérale et diffuse.

Une exploration fonctionnelle respiratoire est alors pratiquée dans le laboratoire du Professeur GALY qui donne les résultats suivants :

CV	: 2,1 (84 % de la CV th.)
VEMS	: 1,6
VEMS/CV	: 78 %
VR	: 1
VR/CT	: 32 %

Il existe donc un trouble ventilatoire restrictif, avec VR normal et rapport VR/CT conservé.

L'étude des gaz du sang au repos et à l'effort :

	Repos	Effort (30 W/10 m)	O ₂ pur
SaO ₂	94	81,5	98,5
pH	7,43	7,34	7,44
CO ₂ total	50,5	44,2	49
PaCO ₂	33,6	35,8	31,9

montre une saturation oxyhémoglobinée du sang artériel normale au repos avec une très importante désaturation pour un effort léger et alcalose respiratoire compensée au repos.

La DLCO est très nettement abaissée, tant en valeur absolue que par rapport au VA.

DLCO : 7,2 ml (th. : 17,6) ;
DLCO/VA : 2,6 (th. : 4,7) ;
DM : 8,07 ml ;
VC : 63.

Conclusion. — Fibrose interstitielle diffuse chez une malade présentant une sclérodactylie légère, avec image radiologique de type macro-nodulaire diffuse.

OBSERVATION N° 13

Pal..., 56 ans.

(Consultante du Service de Dermato-Vénérologie du Professeur THIERS.)

Cette malade a également été vue en consultation au laboratoire d'exploration fonctionnelle du Professeur GALY, aussi ne possédons-nous à son sujet que des renseignements cliniques assez succincts.

Vers 1943 apparaît un syndrome de Raynaud qui justifiera en 1948 une intervention sur la chaîne sympathique cervicale sans résultat clinique appréciable.

Quelques années plus tard s'installe une sclérodémie prédominante aux membres supérieurs, mais qui touche également la face et les pieds.

Très récemment est apparue une dysphagie, sans signes radiologiques et une dyspnée d'effort.

La radiographie pulmonaire montre l'existence d'images réticulo-nodulaires diffuses, bilatérales, mais respectant les sommets.

Enfin, l'examen révèle une polyarthrite chronique avec déformation des doigts en flexion, blocage total des poignets, partiel des coudes, alors que les membres inférieurs sont peu touchés par le processus.

L'exploration fonctionnelle respiratoire pratiquée en juillet 1964 donne les résultats suivants :

CV	: 1,6 (84 % de la CV th.)
VEMS	: 1,1
VEMS/CV	: 70 %
VR	: 1,5
VR/CT	: 49 %

Il existe donc un trouble ventilatoire restrictif net avec VR normal en valeur absolue et élévation du rapport VR/CT.

L'étude des gaz du sang au repos et à l'effort :

	Repos	Effort (25 W/5 m)
SaO ₂	98	98
PaCO ₂	35,9	30,3

montre une saturation oxyhémoglobinée du sang artériel normale au repos et à l'effort avec hypocapnie.

La DLCO est très abaissée, tant en valeur absolue que par rapport au VA :

DLCO : 8,4 ml/m/mm Hg (th. : 14,2) ;
DLCO/VA : 3 ml/m/mm Hg (th. : 4,8).

La compliance est très basse et les résistances élastiques sont normales :

Compliance : 70 ml/cm H ₂ O ;
Résistances non élastiques : 5,7 cm H ₂ O/l/sec.

Conclusion. — Malade présentant l'association sclérodémie et PCE,

chez laquelle une dyspnée d'effort fait découvrir une image de réticulonodulation des bases témoin d'une fibrose interstitielle diffuse très probable. En effet, si la saturation oxyhémoglobinée du sang artériel est normale au repos et à l'effort, il existe néanmoins une hypocapnie par hyperventilation et surtout un chiffre de DLCO très abaissé.

OBSERVATION N° 14

Zor..., 57 ans.

(Malade du service du Professeur FROMENT.)

Nous avons vu cette malade lors de son hospitalisation dans la clinique cardiovasculaire du Professeur FROMENT où elle était entrée pour un tableau de cœur pulmonaire chronique.

En 1939 était apparu chez elle un syndrome de Raynaud qui avait nécessité en 1944 une stellectomie bilatérale suivie de radiothérapie cervicale, traitements qui amenèrent peu d'amélioration.

En 1949 un début de gangrène de l'index gauche motivait une sympathectomie et l'exérèse du 3^e ganglion cervical gauche qui enraye le processus nécrotique.

En 1958 se situe le début des troubles cardiorespiratoires. A la suite d'un épisode pulmonaire aigu traité par les antibiotiques s'installe une dyspnée d'effort.

En février 1963 un second épisode pulmonaire provoque une aggravation de la dyspnée et l'apparition d'œdèmes au niveau des membres inférieurs traités par les diurétiques. En même temps apparaissent des troubles digestifs de type hyposthénique (vomissements, nausées, pesanteurs post-prandiales).

La malade ayant par ailleurs accusé une perte de poids importante dans les 6 mois précédents, elle entre à l'hôpital le 8 juillet 1963.

A l'examen, elle se présente comme un sujet en mauvais état général (37 kg pour 1,52 m), très dyspnéique, avec une légère cyanose labiale.

Elle a le « faciès sclérodermique » et les extrémités digitales sont couvertes de petites ulcérations microscopiques. Les doigts sont boudinés ; lésions de sclérodactylie.

L'examen cardiovasculaire montre un dédoublement du deuxième bruit.

La radiographie thoracique objective une silhouette cardiaque augmentée de volume et une saillie de l'artère pulmonaire.

L'ECG montre un axe à 120° et une hypertrophie ventriculaire droite. Les ondes P sont de type pulmonaire.

La radiographie pulmonaire montre également un aspect réticulaire diffus des deux champs.

En raison de l'apparition d'une dysphagie récente, on pratique un transit baryté qui montre une atonie de l'œsophage, avec augmentation de diamètre du conduit et diminution du péristaltisme. Le cardia est normal, mais il existe un anneau de striction au niveau du tiers moyen, ainsi qu'un net reflux gastro-œsophagien.

Une exploration fonctionnelle est pratiquée dans le laboratoire du Professeur GALY qui donne les résultats suivants :

CV	: 1,8 (65 % de la CV th.)
VEMS	: 1
VEMS/CV	: 56 %
VR	: 1,9
VR/CT	: 52 %

Il existe donc un trouble ventilatoire restrictif avec un VR normal en valeur absolue mais augmenté par rapport à la CT.

L'étude des gaz du sang au repos et à l'effort :

	Repos	Effort (marche 10 m)	O ₂ pur
SaO ₂	93	81	98
pH	7,43	7,43	7,41
CO ₂ total	40,9	38,6	41,4
PaCO ₂	27,2	25,7	28,4

montre une saturation normale au repos avec très nette désaturation à l'effort et alcalose respiratoire compensée au repos.

La DLCO est nettement abaissée, tant en valeur absolue que par rapport au VA :

DLCO : 8,67 ml/m/mm Hg (th. : 14,4) ;
DLCO/VA : 4 ml/m/mm Hg (th. : 4,6).

La malade quitte le service sous corticothérapie.

Elle sera revue pour un contrôle 3 mois plus tard. L'état clinique est sensiblement identique et l'exploration fonctionnelle, ainsi que l'étude des gaz du sang au repos et à l'effort, donnent des résultats superposables à ceux obtenus lors de l'exploration précédente.

Conclusion. — Fibrose interstitielle diffuse d'origine sclérodermique, les premières manifestations de la maladie de Raynaud précédant d'une vingtaine d'années les manifestations pulmonaires. La malade est arrivée très rapidement au stade de cœur pulmonaire chronique.

OBSERVATION N° 15

Lag..., 30 ans, affûteur sur métaux.

(Observation du service du Professeur TOLOT, hôpital J.-Courmont.)

Cet homme, sans antécédents pathologiques, travaille depuis 1957 en usine, à l'affutage des pièces métalliques. Il est de ce fait exposé à l'inhalation d'un fin brouillard du produit utilisé pour l'huile de coupe (Houghtogrind).

En 1960, il remarque la survenue d'une toux sèche persistante particulièrement sensible lorsqu'il travaille. Deux ou trois mois plus tard s'installe une dyspnée d'effort dont le malade ne tient aucun compte jusqu'en 1962.

Se plaignant alors d'une asthénie et d'une anorexie importantes, s'ajoutant à une perte de poids de plusieurs kilogrammes, il est hospitalisé dans le service du Professeur TOLOT.

A l'entrée dans le service, le tableau clinique est le suivant :

Sujet en mauvais état général, anorexique, asthénique, présentant une toux sans expectoration et une légère dyspnée d'effort.

La température est normale, la vitesse de sédimentation à 15 % et la cuti-réaction positive depuis 1954.

La radiographie pulmonaire montre un élargissement hilair. Les bases sont claires et les deux tiers moyens de chaque champ pulmonaire ont un aspect réticulaire flou.

On pratique une bronchoscopie qui montre une muqueuse d'aspect normal. La lobaire supérieure gauche est abaissée, la carène est aiguë et déviée vers la gauche. Il existe quelques sécrétions adhérentes non purulentes.

En février 1962, une exploration fonctionnelle respiratoire est pratiquée dans le laboratoire du Professeur GALY :

CV	: 2,5 (68 % de la CV th.)
VEMS	: 1,9
VEMS/CV	: 75 %
VR	: 1,2
VR/CT	: 32 %

Il existe donc un trouble ventilatoire restrictif.

L'étude des gaz du sang au repos et à l'effort :

	Repos	Effort
SaO ₂	96,5	96,5
pH	7,43	7,29
CO ₂ total	52,8	33,2
PaCO ₂	35	30

montre qu'il n'y a pas de désaturation oxyhémoglobinée du sang artériel ni au repos ni à l'effort, mais par contre, il existe une hypocapnie.

On évoque alors la possibilité d'une fibrose interstitielle diffuse débutante dont il reste à déterminer l'étiologie.

L'hypothèse d'une sarcoïdose n'a pas été confirmée par une biopsie de Daniels qui s'est révélée négative. Il ne faut pas non plus écarter le rôle possible du mélange respiré par le malade, surtout que le simple fait de l'éloigner de son travail améliorera considérablement la dyspnée.

Le malade quitte le service en avril 1962. On demande un changement d'emploi et aucune thérapeutique n'est entreprise.

Il sera revu un mois plus tard pour contrôle. Cliniquement, l'amélioration persiste, la dyspnée est minime. L'aspect radiologique est inchangé.

Une nouvelle exploration fonctionnelle respiratoire est pratiquée dans le laboratoire du Professeur GALY, ainsi qu'une étude des gaz du sang au repos et à l'effort :

CV	: 2,9 (74 % de la CV th.)
VEMS	: 2,3
VEMS/CV	: 73 %
VR	: 2
VR/CT	: 40 %

	Repos	Effort (75 W/10 m +) (100 W/4 m)
SaO ₂	97	90
pH	7,40	7,29
CO ₂ total	49,4	35
PaCO ₂	35,2	31

Si l'exploration fonctionnelle respiratoire montre une légère amélioration des paramètres ventilatoires, il existe maintenant une nette désaturation oxyhémoglobinée du sang artériel d'effort avec une hypocapnie, traduisant le syndrome de bloc alvéolocapillaire.

Par contre, la DLCO est normale, tant en valeur absolue que par rapport au VA :

DLCO : 27,4 ml/m/mm Hg (th. : 24,7) ;

DLCO/VA : 6,2 ml/m/mm Hg (th. : 5,7).

Conclusion. — Fibrose interstitielle diffuse chez un ouvrier polisseur sur métaux.

Cette observation est à rapprocher d'observations analogues de fibroses interstitielles diffuses par pneumoconiose aux métaux durs.

N°	NOM Sexe Age	Diagnostic	Aspect radiologique	C.V. (%) (1)	VEMS (l) (1)	$\frac{\%CV}{VEMS} \times 100$	VR (l) (1)	$\frac{VR}{VA}$ (1)	VA (l) (1)	Sa O ₂ % Pa CO ₂ mm Hg Repos Travail Durée	DlCO ml/mm/mm Hg	DlCO 1h ml/mm/mm Hg	$\frac{DlCO}{VA}$ ml/mm/mm Hg	$\frac{DlCO}{VA}$ 1h ml/mm/mm Hg
1	Bou. H. 21 ans	Fibrose	Réticulo- nodulaire	3,6 75	3	82	1,4	27		96 27	90 28			
2	Des. F. 48 ans	Fibrose	Poumon en « Rayon de miel »	1,4 58	1,2	83	1,2	36	1,2	76 35,4	65 32,9	2,43	17	5
3	Fan. F. 62 ans	Fibrose	Réticulo- nodulaire	2,1 70	1,6	76	1,3	38	2,9	89 37	82 37	6,45	22,5	4,6
4	Fou. F. 53 ans	Fibrose + Cirrhose	Nodulaire	2,1 100	1,6	77	1,14	34	2,4	88,5 25,5	81 23,8	6,73	14,7	4,9
5	Fra. F. 52 ans	Fibrose	Réticulaire	1,8 78	1,3	72	1,06	37	2,6	92 38	80 38	7,7	17,6	4,9
6	Gir. H. 33 ans	Fibrose	Réticulaire	2,3 47	1,8	78,5	1,1	32	2,6	84 36,6	73 37,8	8,5	25,4	5,5
7	Min. H. 28 ans	Fibrose	Nodulaire	4,9 100	3,4	70	1,55	24	5,1	93 38	90 36	20	28	5,6

8	Rou. H. 57 ans	Fibrose	Réticulo- nodulaire	2,5 72	2	80	1,3	33	3,2	91 35	50 watts pendant 9 mn	72 32	7,25	19	2,2	4,8
9	Gag. H. 56 ans	Berylliose	Réticulaire	1,9 83	2	70	2,1	44	4,1	89 33	100 Watts 4 mn + 60 watts 6 mn	87,5 30	18,3	28	4,4	4,8
10	Gri. H. 26 ans	Berylliose	Réticulo- nodulaire	2,3 58	1,8	78,5	1,3	36	3	93 37	50 watts pendant 12 mn	84,5 36	14,4	23	4,6	5,8
11	Cot. H. 38 ans	B. B. S.	Micro- nodulaire	2,5 59	1,8	72	1,06	29	3,2	94 36,4	85 watts pendant 10 mn	90 40	13	20,8	4,1	5,3
12	Gui. F. 60 ans	Sciérodermie	Nodulaire	2,1 84	1,6	78	1	32	2,9	94 33,6	30 watts pendant 10 mn	81,5 35,8	7,2	17,6	2,6	4,7
13	Pal. F. 56 ans	Sciérodermie + P.C.E.	Réticulo- nodulaire	1,6 84	1,1	70	1,55	49	2,8	98 35,9	25 watts pendant 5 mn	98 30,3	8,4	14,2	3	4,8
14	Zor. F. 57 ans	Sciérodermie	Réticulaire	1,8 65	1	56	1,9	51	2,2	93 27,2	Marche 10 mn	81 26,7	8,7	14,4	4	4,6
15	Lag. H. 30 ans.	Pneumo- coniose par Métaux Lourds	Réticulaire	2,9 74	2,3	79	2	40	4,4	97 35,2	75 watts 10 mn + 100 watts 4 mn	90 31	27,4	24,7	6,2	5,7

ETUDE CLINIQUE ET RADIOLOGIQUE

La sémeiologie clinique et radiologique des fibroses interstitielles diffuses est actuellement bien connue, et les constatations faites dans nos 15 observations correspondent parfaitement à ce qui a été décrit par différents auteurs.

Symptomatologie fonctionnelle et générale :

— *La dyspnée* constitue le symptôme fonctionnel fondamental. Il s'agit d'une dyspnée d'effort au début, sans manifestations paroxystiques asthmatiformes. Son caractère principal est une aggravation rapide dans le temps, qui aboutit au stade terminal de l'affection à une dyspnée permanente.

Sur nos 15 malades, cette dyspnée a motivé la consultation dans 13 cas. Dans les deux autres observations, l'exploration fonctionnelle respiratoire permet le diagnostic de l'affection avant l'apparition clinique de la dyspnée. Une fois, il s'agissait de sclérodémie et les explorations furent pratiquées à titre de recherche systématique (Obs. n° 12). Dans la troisième observation, il s'agissait d'une fibrose interstitielle diffuse d'origine indéterminée avec image radiologique réticulo-nodulaire diffuse (Obs. n° 3).

La durée de précession de la dyspnée est très variable suivant les cas : entre quelques mois et 19 ans, avec une moyenne de 5 ans. Ces chiffres sont voisins de ceux rapportés par SCADDING qui, sur 26 cas, note une dyspnée précédant d'environ 3 ans la première consultation.

— *La toux* accompagne fréquemment la dyspnée. Il s'agit d'une toux sèche, peu productive. Sept de nos malades présentèrent une toux de ce type.

Plusieurs auteurs insistent sur le fait que, les sujets atteints

de fibrose interstitielle diffuse présentent une sensibilité particulière aux surinfections microbiennes respiratoires, susceptibles de modifier transitoirement les caractères de l'expectoration. Chez un de nos malades (n° 9), la fréquence des surinfections bronchiques a rendu le diagnostic difficile, faisant évoquer l'insuffisance respiratoire banale par bronchite.

— *L'hippocratisme digital* est un symptôme fréquent, souvent mentionné dans la littérature. Sa constatation est souvent tardive, n'existant pas lors du premier examen, mais apparaissant au cours de l'évolution.

Nous n'avons noté ce symptôme que trois fois sur les 15 malades (n°s 2, 4, 6).

— *La cyanose* : au repos, elle est évidemment en rapport avec le degré de saturation oxyhémoglobinée du sang artériel.

Elle ne sera donc constatée que quand la désaturation au repos sera nette (83 à 85 %). On conçoit donc que beaucoup de fibroses, tout au moins au début, ne s'accompagnent pas de cyanose de repos.

Nous l'avons notée dans 7 cas sur 16 (n°s 1, 2, 5, 6, 10, 11, 14).

— *L'altération de l'état général* est un symptôme fréquemment constaté. Les malades accusent un amaigrissement rapide associé à une asthénie et à une anorexie.

Nous l'avons personnellement noté dans 11 cas (n°s 1, 2, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15).

Symptomatologie physique :

L'examen physique du thorax fournit des signes de grand intérêt pour le diagnostic. Il s'agit essentiellement de la constatation à l'auscultation des bases, de râles fins, entendus à l'inspiration, dont la fixité dans le temps est très caractéristique. En l'absence de manifestations de défaillance cardiaque gauche, leur présence prend une grande valeur diagnostique.

Nous avons noté leur présence dans les cas n°s 2, 3, 5, 6 et 8.

Quant au *retentissement hémodynamique* de la fibrose interstitielle diffuse sur la circulation pulmonaire et le cœur droit, il est classique, depuis les travaux de TOURNIAIRE, de considérer qu'il est relativement précoce, et quand il existe, d'être d'évolution particulièrement rapide.

Sur nos 16 observations, 4 seulement ont présenté, soit lors de la première hospitalisation, soit au cours de l'évolution, un tableau de cœur pulmonaire chronique (n^{os} 1, 2, 6, 14).

Dans la dernière observation, il s'agissait d'une sclérodermie et l'on sait que dans cette étiologie, l'interprétation des faits est rendue difficile par l'existence d'un processus myocardique autonome. Dans les trois autres observations, il s'agissait de fibroses interstitielles diffuses d'origine indéterminée.

Symptomatologie radiologique :

Dans la grande majorité des observations de fibroses interstitielles diffuses, l'image radiologique est anormale.

Le type de l'image radiologique pathologique peut être classé en trois groupes :

- Images nodulaires : de taille variable, micronodulaire, nodulaire, ou macronodulaire. Nous en relevons 4 cas (n^{os} 4, 7, 11, 13).
- Images réticulonodulaires : dues à l'association d'éléments nodulaires et réticulaires. Nous en relevons 5 cas (n^{os} 1, 3, 8, 10, 14).
- Images réticulaires pures, sans éléments nodulaires dont nous relevons 5 cas (n^{os} 5, 6, 9, 15, 16). Ces aspects réticulaires peuvent, dans certains cas, réaliser l'aspect du poumon en rayons de miel que nous avons observé dans le cas n^o 2.

Dans ces formes de poumon en rayons de miel, les coupes tomographiques sont d'un intérêt certain pour préciser le caractère aréolaire, véritablement cavitaire, des lésions qui semblent prédominer, tout au moins au début, dans le manteau pulmonaire.

La caractéristique radiologique des fibroses interstitielles diffuses est, évidemment, la diffusion des lésions aux deux champs pulmonaires sans que pour autant les lésions soient toujours régulièrement réparties. On note en effet parfois une prédominance des images radiologiques dans les régions périhilaires.

Il est certain que la distribution et l'intensité des images est variable d'un cas à l'autre, en fonction du stade évolutif de la maladie et de l'étiologie. Certaines étiologies confèrent à l'image radiologique un aspect particulier et hautement évocateur du diagnostic. Nous y reviendrons au chapitre traitant de l'étiologie.

DONNEES DE L'EXPLORATION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE

Ces données constituent la clé du diagnostic des fibroses interstitielles diffuses. Elles sont en effet classiques depuis les travaux de WRIGHT et COURNAND.

ETUDE SPIROGRAPHIQUE.

La caractéristique spirographique des fibroses interstitielles diffuses est essentiellement l'existence *d'un trouble ventilatoire restrictif pur*, prouvant que l'obstruction des voies aériennes n'a rien à voir dans le déterminisme de la dyspnée.

Nous avons retrouvé ce trouble ventilatoire restrictif dans 12 observations sur 15. Il s'agit d'une restriction harmonieuse portant à la fois sur la capacité vitale (CV) et le volume expiratoire maximum par seconde (VEMS), avec un rapport de TIFFENEAU (VEMS/CV 100) restant dans les limites de la normale, compte tenu de l'âge des sujets.

Cependant, l'importance de la restriction ventilatoire est variable d'un cas à l'autre. Dans nos 12 observations comportant un trouble ventilatoire restrictif, les valeurs extrêmes du rapport de la CV à la CV théorique sont 47 % (n° 6) et 84 % (n° 12), la moyenne de ce rapport s'établissant à 70 %.

Deux de nos malades présentaient des paramètres ventilatoires considérés comme normaux (n° 7 et 4). Il s'agissait de fibroses interstitielles diffuses d'étiologie indéterminée, dûment authentifiées par l'étude des échanges alvéolocapillaires.

Dans une autre observation, il s'ajoutait au trouble ventilatoire restrictif un trouble ventilatoire obstructif modéré avec coefficient de TIFFENEAU à 56 % (n° 14). Il ne s'agissait donc pas

de fibrose interstitielle diffuse pure, car il s'y adjoignait un phénomène obstructif au niveau des voies aériennes. Cependant, au niveau des échanges alvéolocapillaires, le trouble de la diffusion était dominant et le malade se comportait essentiellement comme une fibrose interstitielle diffuse. D'ailleurs, l'apparition secondaire d'un trouble ventilatoire obstructif au cours de l'évolution, dans la phase préterminale, semble fréquente.

Le volume résiduel (VR) est parfois trouvé diminué par rapport au chiffre théorique. Il en est de même pour la capacité totale (CT) qui est proportionnellement diminuée. De ce fait, le rapport VR/CT reste presque toujours dans les limites de la normale.

L'étude de la *mixique* prouve également l'absence de troubles de la distribution de l'air. Le temps de mixique est trouvé normal, ainsi que la forme de la courbe.

Un autre caractère de l'enregistrement spirométrique est la *modification de la position ventilatoire moyenne* de ces sujets, qui s'élève, déterminant ainsi une réduction du volume de réserve inspiratoire (VRI). (Door-step sign de ARNOTT).

L'étude de la ventilation de ces malades sous métabographe de FLEISH met par ailleurs en évidence l'existence de 2 signes extrêmement importants, à savoir la *tachypnée* et l'*hyperventilation*. Il existe une élévation considérable de l'équivalent respiratoire (ER) pour l'oxygène aussi bien au repos qu'à l'effort. La prise d'oxygène est proportionnellement beaucoup moins forte que ne le voudrait le taux d'hyperventilation.

Dans les cas où nous avons mesuré l'équivalent respiratoire, nous avons toujours trouvé des chiffres supérieurs à 35.

Cette hyperventilation, qui est un signe constamment noté dans les fibroses interstitielles diffuses, n'est cependant pas propre à cette maladie. Elle s'observe également, en effet, comme nous le verrons, dans les névroses respiratoires.

L'étude de la ventilation sous oxygène pur permet cependant le diagnostic différentiel entre ces deux affections. On observerait dans les fibroses interstitielles diffuses une diminution de l'hyperventilation sous oxygène pur (D. BRILLE), alors que l'hyperventilation persisterait sous oxygène pur dans les névroses respiratoires.

Ces constatations semblent corroborer la théorie finaliste qui veut que l'hyperventilation soit un mécanisme d'adaptation à une meilleure prise d'oxygène.

ETUDE DES GAZ DU SANG.

Cette étude doit être pratiquée non seulement au repos, mais également à l'effort. Elle constitue l'une des données essentielles des fibroses interstitielles diffuses. Elle est un des éléments essentiels du *syndrome de « bloc alvéolo-capillaire »* décrit pour la première fois par AUSTRIAN, COURNAND et Collaborateurs, en 1951.

— Le type schématique, le plus souvent rencontré, est le suivant : saturation oxyhémoglobinée du sang artériel normale au repos, mais s'abaissant de façon caractéristique pour un effort même léger, et avec resaturation complète sous oxygène pur.

La capnie (PaCO_2) du sang artériel, est généralement trouvée notablement abaissée au repos et à l'effort. Elle témoigne de l'hyperventilation constamment observée chez ces malades.

Du point de vue équilibre acido-basique, il existe un état d'alcalose respiratoire compensé tout au moins au repos.

Tel est le tableau physiopathologique le plus fréquemment observé dans les fibroses interstitielles diffuses. Nous l'avons relevé 9 fois sur 16.

— Dans certains cas cependant, la saturation peut être déjà abaissée au repos (n^{os} 2, 3, 4, 6, 9). Ceci correspond à un stade évolutif plus avancé de la maladie et c'est précisément dans ces cas qu'est constatée la cyanose au repos.

— Enfin, dans certains cas (n^{os} 13-15), le diagnostic de fibrose interstitielle diffuse semble compatible avec le maintien d'une saturation oxyhémoglobinée du sang artériel à des chiffres normaux au repos et à l'effort. Il existe cependant dans ces cas un état d'hyperventilation permanente avec alcalose respiratoire dont le caractère compensé signe la chronicité, donc l'organicité.

Dans nos 2 observations correspondant à cet ordre de faits, nous avons d'autre part constaté une diminution significative de la capacité de diffusion et dans l'observation n^o 15, l'évolution s'est faite secondairement vers le tableau de désaturation d'effort.

L'interprétation physiopathologique de la désaturation d'effort dans les fibroses interstitielles diffuses, selon ROSSIER, est liée à la diminution du temps de contact entre l'air alvéolaire et le sang capillaire par absence d'adaptation du lit vasculaire à l'effort.

Par contre, l'interprétation de la désaturation oxyhémoglobiné de repos observée à un certain stade évolutif des fibroses est sensiblement différente : cette désaturation de repos est probablement liée à l'existence d'effets shunts, qui s'expliquent par l'extension des lésions anatomiques de fibrose, en particulier aux régions bronchovasculaires, déterminant ainsi à cette phase avancée des troubles localisés du rapport ventilation/perfusion (FINLEY, 1962).

L'étude des gradients alvéolo-artériels d'oxygène est un temps très important. Dans tous les cas où ils ont pu être mesurés, ils sont trouvés extrêmement élevés, atteignant dans une de nos observations 73 mm/Hg.

De plus, il est à remarquer que la pression partielle d'oxygène alvéolaire est souvent plus élevée que normalement, en raison de l'hyperventilation alvéolaire constamment trouvée chez ces malades.

ETUDE DE LA CAPACITÉ DE DIFFUSION.

Cette étude apporte également des renseignements précieux dans l'étude des fibroses pulmonaires interstitielles diffuses. Nous l'avons mesurée dans 14 de nos 15 cas. Nous avons utilisé la méthode de l'inspiration unique (single breath method) préconisée par FORSTER et Collaborateurs. Les chiffres trouvés sont comparés aux chiffres théoriques, eux-mêmes calculés par la formule de BURROWS. Rappelons que ces chiffres théoriques doivent être considérés comme correspondant à la limite inférieure de la normale, ce qui rend encore plus significatives les diminutions trouvées dans les fibroses interstitielles diffuses.

Dans 13 cas sur 14, le chiffre absolu de DLCO est nettement abaissé. Il faut remarquer par ailleurs que cette diminution est beaucoup plus significative dans le groupe des fibroses d'origine indéterminée (n° 1 à 8), que dans celui constitué par les autres formes étiologiques (n°s 9 à 15).

Il est également capital de considérer le rapport existant entre la capacité de diffusion et le volume alvéolaire (DLCO/VA). Ce rapport permet en effet d'éliminer l'intervention du phénomène restrictif dans l'abaissement du chiffre global de la DLCO.

Ce rapport DLCO/VA est abaissé dans les 13 observations sur 14 où ce rapport a été mesuré.

Nous avons également appliqué à 4 de nos malades la technique de ROUGHTON et FORSTER, préconisée par ces auteurs, dans le but de tenter de dissocier les interventions respectives des facteurs membrane et volume circulant dans l'abaissement du chiffre global de la DLCO.

L'application de la formule $1/DL = 1/DM + 1/\Theta VC$ permet en principe cette détermination.

- $1/DL$ étant la résistance offerte par le poumon à la diffusion du CO.
- $1/DM$ étant la résistance de la membrane.
- $1/\Theta VC$ étant la résistance consécutive à la lenteur de la réaction $Hb + CO = HbCO$.

La rapidité avec laquelle l'oxyde de carbone se combine à l'hémoglobine est d'une part facteur de la quantité d'hémoglobine présente, c'est-à-dire facteur du volume capillaire et d'autre part facteur de la quantité de CO qui se combine à 1 ml de sang en 1 minute par mm de pression de Mercure.

On sait que la pression partielle d'oxygène alvéolaire influence la combinaison $CO + Hb$. Il est donc possible de déterminer 2 points de DLCO à des pressions partielles d'oxygène différentes et de construire une courbe dont l'étude permet la détermination de la résistance de la membrane.

Par cette méthode, dans les 4 cas étudiés, 2 sclérodermies ($N^{\circ}s$ 12-14), 2 fibroses d'origine indéterminée ($N^{\circ}s$ 2-4), nous avons trouvé un abaissement portant à la fois sur le facteur membrane et le facteur volume circulant, mais la diminution de la DM est plus importante en valeur relative que la diminution de VC.

Ces résultats sont par trop fragmentaires pour permettre de tirer dès maintenant des conclusions précises.

Mesure de la DLCO à 2 niveaux de pression partielle d'oxygène alvéolaire, dans le but de différencier le rôle respectif du facteur membrane (DM) et du facteur volume capillaire (VC)

NOM	20 % O ₂	De 60 à 80 % O ₂	D. M.	V. C.
DAS.	44,2 9,8	29,4 4,1	100	79
BEL.	40,9 9,2	25,6 6	104	69
EST.	39,8 7	21,8 3,9	100	60,1
KAR.	35 6,4	18,6 3,4	63	77

Sujets normaux pris en référence

N°	20 % O ₂	De 60 à 80 % O ₂	D. M.	V. C.
2	2,4 1,3	2,2 1,1	26	30
4	7,2 2,7	6,7 2,6	8,07	63
12	5,8 2,17	4,8 1,9	7,1	34,5
14	8,4 3	5,2 2	25	14

Sujets présentant une fibrose interstitielle diffuse

LA MÉCANIQUE RESPIRATOIRE DANS LES FIBROSES.

En ce qui concerne l'étude de la mécanique respiratoire, nous ne pouvons apporter de renseignements valables, étant donné que la compliance n'a pu être mesurée que chez 2 de nos malades (N^{os} 2 - 13).

La méthode employée a été celle du ballonnet œsophagien, avec enregistrement direct du diagramme Pression/Volume sur papier photographique, comme l'a fait EHRNER.

PERRET, qui a particulièrement étudié la mécanique respiratoire dans les fibroses, conclut que la compliance est toujours abaissée dans cette maladie, de façon précoce, et que le travail respiratoire est augmenté par accroissement des résistances élastiques.

Nous pouvons simplement dire que, chez nos deux malades, la compliance était inférieure au chiffre théorique. Les résistances non élastiques étaient normales dans le cas n° 13.

EVOLUTION

Dans l'immense majorité des cas, l'évolution de la fibrose interstitielle diffuse est progressive, mais la rapidité d'aggravation est variable d'un cas à l'autre. Elle dépend en particulier dans une certaine mesure de l'étiologie.

Mises à part les fibroses interstitielles diffuses d'évolution aiguë réalisant le véritable syndrome de Hamann Rich, tous les auteurs qui rapportent des renseignements concernant l'évolution de la maladie s'accordent pour constater qu'elle dépasse exceptionnellement 10 ans. C'est ainsi que dans les 14 cas de Scadding, 7 sont morts dans un délai allant de 1 an et demi à 8 ans, après qu'ait été porté le diagnostic. La durée moyenne de survie de ces 7 cas était de 4 ans et demi.

La mort survient le plus souvent dans un tableau de cœur pulmonaire chronique progressif.

L'hypertension pulmonaire des fibroses interstitielles diffuses est classiquement une hypertension fixée, par diminution du lit vasculaire, à l'inverse de ce qui est observé, au moins au début, dans le cœur pulmonaire chronique de l'emphysème ou le facteur fonctionnel, donc régressif, par hypoxie, est dominant.

Sur nos 15 malades, 11 ont pu être examinés à plusieurs reprises. Pour les autres, nous ne possédons aucun renseignement quant à l'évolution, soit qu'ils aient été diagnostiqués récemment, soit que nous n'ayons pas eu l'occasion de les revoir par la suite.

Sur ces 11 cas, la durée de notre observation est respectivement de :

- N° 1 : 3 ans
- N° 2 : 2 ans
- N° 3 : 18 mois

N° 5 :	31 mois
N° 7 :	2 ans et demi
N° 8 :	1 an
N° 9 :	13 mois
N° 10 :	1 an
N° 11 :	3 ans
N° 15 :	3 ans
N° 16 :	2 mois

ce qui représente une durée moyenne de 23 mois environ.

Pendant ce laps de temps relativement court, 10 malades ont eu une évolution péjorative, avec exagération de la dyspnée, éventuellement des signes radiologiques, et surtout objectivée par les données fonctionnelles.

Nous relevons par ailleurs 1 décès (n° 1), au bout de trois ans d'évolution.

Enfin 1 de nos malades (n° 10), a eu une évolution clinique et radiologique régressive, mais le manque de recul ne permet cependant pas de conclure à une guérison définitive de la maladie. Il s'agissait dans ce cas d'une béryllose.

*
**

De l'étude des multiples publications relatant ces cas de fibrose interstitielle diffuse, il semble que l'on puisse dès maintenant brosser un tableau évolutif schématique de l'affection.

— Dans un premier temps, et même avant l'apparition de la dyspnée clinique, les premiers paramètres fonctionnels à être troublés sont certainement les données de la mécanique respiratoire et en particulier la compliance.

— Dans un deuxième temps, doivent apparaître les premières modifications des volumes mobilisables et des débits, c'est-à-dire le trouble ventilatoire restrictif.

— Puis, apparaissent la tachypnée et le syndrome d'hyperventilation qui permet pendant un certain temps d'assurer une prise d'oxygène suffisante au repos et à l'effort. Cette hyperventilation, sans désaturation d'effort, détermine cependant une alcalose respiratoire habituellement compensée, authentifiant le caractère organique de l'hyperventilation.

— A un stade plus avancé, apparaît la désaturation pour

un effort minime, sans hypercapnie, le trouble ventilatoire restrictif étant encore discret. On interprète cette désaturation d'effort, selon ROSSIER, comme une diminution du temps de contact par défaut d'extensibilité du lit capillaire.

— Enfin, dans un dernier stade, apparaît une désaturation au repos, dont la signification est plus complexe et pour l'explication de laquelle interviennent certainement des troubles localisés du rapport Ventilation/Perfusion, associés au trouble de la diffusion, qui reste cependant prédominant.

A ce stade, les volumes pulmonaires continuent à s'abaisser parfois très fortement et dans certains cas même, peut apparaître un trouble ventilatoire obstructif dû à des inégalités locales de ventilation profonde.

Tel paraît être le schéma évolutif dans le temps des fibroses interstitielles diffuses.

Il est très vraisemblable que la diminution de la capacité de diffusion apparaît très précocement dans l'évolution de la maladie.

Il n'y a pas de parallélisme entre l'importance de l'image radiologique, la gêne fonctionnelle et l'altération des tests objectifs. Les fibroses sclérodermiques et asbestosiques en particulier peuvent s'accompagner d'un bout à l'autre de leur évolution de troubles importants de l'oxygénation et de modifications hémodynamiques pulmonaires, sans modifications appréciables de l'image radiologique.

Enfin, il n'y a pas toujours de parallélisme entre l'apparition de l'hypertension pulmonaire d'une part, et la diminution de la compliance, la restriction des volumes pulmonaires et la modification des paramètres sanguins, d'autre part.

Certaines hypertensions pulmonaires ont pu être prouvées par les données du cathétérisme, alors que la saturation était encore normale au repos et à l'effort, en particulier dans certaines observations de poumon sclérodermique.

DIAGNOSTIC

Le concept de fibrose pulmonaire interstitielle diffuse est donc fait d'un faisceau d'arguments d'ordre clinique, radiologique et physiopathologique.

Dans les cas schématiques, le malade associe :

— Du point de vue clinique : une dyspnée d'effort avec tachypnée progressivement croissante sans manifestations paroxystiques, une toux sèche, sans phénomènes bronchitiques, des râles fins à l'examen physique du thorax, électivement entendus aux bases.

— Du point de vue radiologique : des images diffuses, bilatérales nodulaires, réticulonodulaires, voire réticulaires pures, pouvant réaliser le « Honeycomblung ».

— Du point de vue physiopathologique : un trouble ventilatoire restrictif pur, habituellement modéré avec hyperventilation, un syndrome gazométrique de désaturation oxyhémoglobinée très significatif pour un effort léger, sans hypercapnie, une élévation très importante du gradient alvéolo-artériel d'oxygène, avec cependant une tension d'oxygène alvéolaire normale ou même élevée, une diminution notable de la DLCO, tant en valeur absolue que par rapport au volume alvéolaire, une diminution de la compliance.

C'est l'association de ces différents troubles qui permet de porter le diagnostic avec certitude, car aucun d'eux pris isolément n'est véritablement caractéristique de l'affection.

La Dyspnée : est le symptôme fonctionnel banal de beaucoup d'affections respiratoires et en particulier de toutes les pneumopathies chroniques.

Elle domine également la symptomatologie des névroses res-

piratoires sur le diagnostic desquelles nous reviendrons ultérieurement.

L'Hyperventilation, que l'on donne comme un signe constant dans les fibroses interstitielles diffuses, n'a rien non plus de caractéristique.

On l'observe en dehors de tout trouble ventilatoire obstructif dans tous les cas de névrose respiratoire, mais aussi dans certaines oblitérations des artères pulmonaires.

Les signes auscultatoires, avec les râles fins, sont également observés dans les stases pulmonaires d'origine cardiaque, par insuffisance ventriculaire gauche.

Les signes radiologiques n'ont rien de caractéristique en eux-mêmes. Les trois types d'image peuvent se rencontrer dans de nombreuses affections respiratoires qui ne correspondent pas à des fibroses interstitielles diffuses, au sens où nous l'entendons. L'aspect du poumon en rayon de miel, lui-même, peut correspondre à certaines formes de bronchectasies kystiques, voire d'emphysème.

Le trouble ventilatoire restrictif, presque toujours observé dans les fibroses interstitielles diffuses, doit être interprété en fonction du contexte clinique général. Il s'observe en effet dans certaines affections d'origine centrale et surtout dans les insuffisances respiratoires d'origine thoracique (déformations, affections pleurales) ou par amputation parenchymateuse (séquelles tuberculeuses, exérèse).

En dehors de ce contexte général, la constatation d'un trouble ventilatoire restrictif, doit engager à poursuivre les investigations à la recherche d'une fibrose interstitielle diffuse authentique.

Les troubles des échanges alvéolocapillaires, essentiellement les modifications des gaz du sang, sont très caractéristiques de l'affection, réalisant le syndrome de désaturation d'effort sans hypercapnie.

En pratique cependant, ce syndrome n'est pas absolument spécifique des fibroses interstitielles diffuses. Nous l'avons personnellement rencontré, rarement il est vrai, dans d'autres circonstances étiologiques.

— Chez certains restrictifs d'origine thoracique.

- Chez certains emphyémateux.
- Dans certains cas de shunt anatomique (anévrisme artérioveineux pulmonaires ou atélectasies massives dans leur stade initial, avant la compensation).

a) *Certains restrictifs par pneumonectomie, par symphyse pleurale ou par amputation parenchymateuse* d'origine tuberculeuse, peuvent présenter un syndrome de désaturation d'effort sans hypercapnie. Il faut noter dans de tels cas que l'intensité du trouble ventilatoire restrictif est plus significatif que dans les fibroses interstitielles diffuses, et que la désaturation est pour un même effort moins marquée.

Nous en rapportons une observation ci-dessous :

Il s'agit de M. Gra..., 54 ans, qui a subi une pneumonectomie totale droite pour un épithélioma épidermoïde du lobe inférieur le 6 mars 1964.

Le bilan fonctionnel pratiqué 6 mois plus tard, en raison d'une dyspnée d'effort, donne les résultats suivants :

CV	: 1,4 (40 % de la CV th.)
VEMS	: 1,05
VEMS/CV	: 75 %
VR	: 0,9
VR/CT	: 35 %

Le trouble ventilatoire restrictif est plus important (CV : 40 %) que celui normalement observé après pneumonectomie, ce qui s'explique par l'existence du côté restant, d'une symphyse pleurale.

L'étude des gaz du sang au repos et à l'effort donne les résultats suivants :

	Repos	Effort (25 W pendant 10 minutes)
SaO ₂	97	90
pH	7,38	7,36
CO ₂ total	48,4	37,4
PaCO ₂	36	29
DLCO : 9,7 ml/m/mm Hg (th. : 20,9) ;		
DLCO/VA : 4,7 ml/m/mm Hg (th. : 4,9).		

La désaturation d'effort est très nette ainsi que l'hypocapnie.

Le chiffre de DLCO est diminué de moitié mais le rapport DLCO/VA est conservé.

b) Le même syndrome peut être observé *dans certains cas d'emphysème*. Nous l'avons personnellement rencontré 9 fois sur les 300 emphysemateux environ explorés dans notre laboratoire.

Chez certains d'entre eux, l'étude attentive de l'observation pouvait faire apparaître un profil particulier de l'emphysème : absence de bronchite ou installation tardive de l'affection avec évolution rapide et dans trois cas il s'agissait d'une dystrophie emphysemateuse bulleuse d'apparence idiopathique, très particulière.

Mais dans d'autres cas, au contraire, rien ne distinguait les emphysemes au profit fonctionnel voisin de celui des fibroses interstitielles diffuses, des bronchoemphysemes habituels.

Nous en rapportons une observation :

M. Mar..., 45 ans, sans antécédents particuliers, alors qu'il était en pleine santé est victime, au travail, d'un violent traumatisme thoracique, en janvier 1962. A partir de cette date s'installa une dyspnée d'effort progressivement croissante, ainsi qu'un amaigrissement qui atteindra dix kilos lors de l'hospitalisation dans notre service six mois plus tard.

L'interrogatoire permet d'établir qu'il n'y eut ni hémoptysie ni fracture de côte lors du traumatisme. Par ailleurs, le sujet n'a jamais présenté auparavant de crises dyspnéiques asthmatiformes.

L'examen révèle des signes d'emphysème typique, avec notamment abolition du murmure vésiculaire.

La radiographie thoracique montre une distension thoracique sans raréfaction nette de la trame.

On pratique une exploration fonctionnelle :

CV : 1,6 (49 % de la CV th.)
VEMS : 0,7
VEMS/CV : 45 %

Il s'agit donc d'un trouble ventilatoire mixte restrictif et obstructif.

	Repos	Effort	O ₂ pur
SaO ₂	93	86	98
pH	7,43	7,36	7,37
CH ₂ total	47,5	52	48,4
PaCO ₂	31,6	40	44

Il y a donc une désaturation nette à l'effort sans hypercapnie. Il s'agit, en conséquence, d'un emphysème d'apparition tardive anormal tant par sa genèse que par ses caractères gazométriques.

Le malade quitte le service sous corticothérapie.

Il revient le 17 octobre 1962 pour contrôle. L'état clinique est identique, la dyspnée étant le seul signe objectif. L'image radiologique est inchangée.

On pratique une nouvelle exploration qui confirme la présence du trouble ventilatoire obstructif et d'une désaturation oxyhémoglobinée au repos (89 %) avec hypocapnie (PaCO_2 : 30 mm Hg).

Pour des raisons techniques, il n'a pas été possible de faire d'épreuve d'effort.

En février 1963, le malade est hospitalisé d'urgence en raison d'une détresse respiratoire importante qu'on peut rattacher à deux faits :

- Une pneumopathie grippale ;
- L'interruption de la corticothérapie en raison de gas-
tralgies tenaces.

On pratique une nouvelle exploration fonctionnelle qui montre une désaturation considérable, avec normocapnie et resaturation sous oxygène pur.

Saturation HbO ₂	: 53 %
pH	: 7,36
CO ₂ V %	: 54,5
PaCO ₂	: 42

Le malade décède quelques jours plus tard sans que l'on note d'hypercapnie.

Etant donné que l'on ne peut parler de fibrose interstitielle diffuse pure en raison du trouble ventilatoire obstructif, on pense qu'il s'agit d'un emphysème avec trouble de diffusion prédominant.

c) *Le shunt anatomique droit-gauche* peut réaliser le même syndrome de désaturation oxyhémoglobinée d'effort avec normocapnie.

Hormis les shunts droit-gauche intra-cardiaques dont les conditions de diagnostic sont très particulières, ces shunts s'observent essentiellement dans deux maladies pulmonaires : l'ané-

vrisme artérioveineux pulmonaire et l'atélectasie massive, tout au moins au début, avant la compensation.

Cependant, il est en principe possible de distinguer au niveau des gaz du sang, le trouble de diffusion du shunt anatomique par l'étude de la saturation sous oxygène pur. Dans les fibroses interstitielles diffuses, on observe sous oxygène pur une resaturation complète du sang artériel, alors que dans les shunts anatomiques il va de soi que la désaturation persiste malgré l'administration prolongée de l'oxygène.

Nous rapportons ci-dessous deux observations, la première correspondant à un shunt par atélectasie et l'autre à un shunt par anévrisme artério-veineux.

1° M. Mer..., 63 ans, présente un cancer de la bronche souche gauche, se traduisant radiologiquement par une simple déviation médiastinale par hypoventilation, la sténose étant incomplète.

Après quelques mois, le blocage de la bronche souche est complet, réalisant une atélectasie hémithoracique gauche.

L'installation brutale de l'atélectasie se traduit cliniquement par une augmentation de la dyspnée.

L'exploration fonctionnelle respiratoire donne les résultats suivants :

CV	: 2,4, soit 72 % de la CV th.
VEMS	: 1,86
VEMS/CV	: 77 %

Il existe donc un trouble ventilatoire restrictif pur.

L'étude des gaz du sang au repos et à l'effort, objective un syndrome de désaturation oxyhémoglobinée du sang artériel à l'effort avec hypocapnie.

	Repos	Effort (70 W/10 minutes)
SaO ₂	93,5	90
pH	7,39	7,39
CO ₂ total	48,2	45
PaCO ₂	34	33

Nous n'avons pas pu malheureusement étudier la saturation sous oxygène pur, mais il est certain dans ce cas particulier que ce syndrome relève d'un shunt anatomique dans une atélectasie massive.

Sous l'effet du traitement radiothérapique, on assiste à une réaération du poumon gauche. L'étude des gaz du sang au repos et à l'effort montre la disparition de la désaturation oxyhémoglobinée du sang artériel à l'effort confirmant la disparition du shunt anatomique.

	Repos	Effort (70 W/10 minutes)
SaO2	96	95
pH	7,38	7,36
CO2 total	48,6	44,8
PaCO2	35	34

2° M. Tre... Il s'agit d'un homme de 33 ans chez lequel on découvre à l'examen radiologique systématique une image pulmonaire anormale de la base gauche. Les tomographies précisent une image arrondie siégeant dans le lobe inférieur droit et rattachée au hile par un double pédicule, devant laquelle est porté d'emblée le diagnostic d'anévrisme artério-veineux.

L'examen révèle une cyanose labiale et unguéale, et l'auscultation un souffle systolodiastolique de la base gauche.

A noter que le sujet présente des épistaxis fréquentes, et n'a jamais eu d'hémoptysie, et de petites localisations angiomatices sur les lèvres faisant évoquer la maladie de Rendu Osler.

Une angiographie confirme le diagnostic et fait découvrir un deuxième angiome dans le lobe inférieur du poumon droit.

L'exploration fonctionnelle respiratoire montre l'absence de trouble ventilatoire :

CV	: 4,5 (103 % de la CV th)
VEMS	: 3,7
VEMS/CV	: 82 %
VR	: 1,6
VR/CT	: 26 %

Par contre, du point de vue de l'hématose, on note une désaturation oxyhémoglobinée du sang artériel nette au repos s'accroissant à l'effort avec alcalose respiratoire non compensée, la DLCO étant normale et absence de resaturation complète sous oxygène pur.

	Repos	Effort (100 W/10 mn)	O2 pur
SaO2	90,5	72	96,5
pH	7,44	7,2	7,37

CO2 total	45,5	25	35
PaCO2	30	27,4	26,7

DLCO : 29,1 ml/m/mm Hg.

DLCO/VA : 4,6 ml/m/mm Hg.

Le malade est confié au chirurgien qui effectue une lobectomie inférieure gauche dont les suites sont excellentes.

La cyanose disparaît et une exploration fonctionnelle respiratoire ainsi qu'une étude des gaz du sang au repos et à l'effort montrent, deux mois après l'intervention, une très nette amélioration.

La saturation est normale au repos, et il existe encore une désaturation nette à l'effort vraisemblablement liée à l'angiome restant.

CV	: 2,8 (65 % de la CV th)
VEMS	: 2,5
VEMS/CV	: 89 %

	Repos	Effort (100 W/5 mn)	O2 pur
SaO2	94,5	88,5	97
pH	7,39	7,28	
CO2 total	45,7	34,4	
PaCO2	34	32	

Conclusion : shunt anatomique par anévrisme artérioveineux.

d) Enfin, il existe certaines observations de désaturation d'effort avec hypocapnie associée également à une hyperventilation dans certaines obstructions emboliques de l'artère pulmonaire.

Nous n'avons pas de documents personnels. Il en existe cependant deux observations à notre connaissance, une de *TOURNIAIRE*, l'autre de *GODWIN*.

*
**

Un diagnostic également très important à discuter est celui que sont susceptibles de soulever certaines fibroses diffuses au début de leur évolution et qui ne s'accompagnent encore ni de trouble ventilatoire restrictif, ni de modifications de la saturation oxhémoglobinée tant au repos qu'à l'effort, ni parfois même de

modifications radiologiques. Toutes les constatations objectives se limitent dans ces cas à une dyspnée d'effort alléguée et à une hyperventilation chronique au repos, cette hyperventilation chronique étant responsable de l'alcalose respiratoire compensée.

De tels cas peuvent faire discuter l'organicité des troubles : les syndromes de *névrose respiratoire* s'accompagnent en effet d'une hyperventilation psychique et de ce fait d'une alcalose respiratoire. Dans ce cas, il semble néanmoins que ce soit le caractère compensé ou non de l'alcalose qui permette d'affirmer ou non l'organicité de la dyspnée. Une alcalose respiratoire compensée, telle qu'on l'observe dans les fibroses, signe en effet un état d'hyperventilation chronique.

Lorsque le diagnostic entre fibrose interstitielle diffuse et névrose reste incertain, il est évident que les mesures de la DLCO, celles de la compliance et également l'étude de la ventilation sous respiration d'oxygène pur, comme l'a préconisé D. BRILLÉ, permettent un diagnostic de certitude.

Un tel problème s'est posé pour notre cas n° 15.

Lors de la première constatation, il n'y avait pas de déviation ni au repos ni à l'effort (96,5 %), mais le caractère compensé de l'alcalose nous a conduit à poser le diagnostic de fibrose interstitielle diffuse débutante. Ce diagnostic a été confirmé par l'évolution : en effet, trois mois plus tard l'exploration fonctionnelle montre qu'il existe une déviation du sang artériel à l'effort (90 %).

Nous rapportons également à titre de comparaison une observation de névrose respiratoire :

M. Cou... est hospitalisée le 3 juin 1961 pour bronchite évoluant depuis deux mois, associée à des manifestations d'anxiété, à type de dyspnée nocturne. Il s'agit d'un sujet métrique avec éréthisme cardiaque manifeste et hyperventilation psychique : les troubles semblent avoir débuté à la suite de conflits familiaux.

Une exploration fonctionnelle pulmonaire donne des chiffres absolument normaux :

CV	: 4,92 (100 % de la CV th.)
VEMS	: 4,53
VEMS/CV	: 92 %

L'étude des gaz du sang au repos et à l'effort confirme l'importance de l'hyperventilation : sous métabographe, le malade fait une crise tétanique, étant en *grande alcalose respiratoire non compensée*.

	Repos	Effort (120 W/10 mn)	Oxygène 35 %
SaO2	98	97,5	98,5
pH	7,58	7,44	7,63
CO2 total	36,2	34,8	31,3
PaCO2	17,3	22	13

Conclusion : ce malade présente donc un syndrome d'hyperventilation. L'origine névrotique de cette hyperventilation est prouvée par l'étude de l'équilibre acide-base au repos qui montre une alcalose respiratoire majeure non compensée, le pH étant à 7,58.

✱

Au stade terminal de l'affection, enfin quand il existe une forte hypertension pulmonaire avec cœur pulmonaire chronique, le diagnostic est parfois difficile avec certains shunts intracardiaques gauche-droit inversés et en particulier avec la communication inter-auriculaire. Dans ces cas, l'étude des gaz du sang sous oxygène pur, qui montre s'il existe ou non une resaturation oxyhémoglobinée complète est un temps capital du diagnostic.

ETIOLOGIE

Le syndrome de fibrose interstitielle diffuse peut relever de plusieurs étiologies.

Avant de rapporter notre statistique personnelle, nous rappelons les proportions respectives des étiologies des grandes statistiques trouvées dans la littérature :

- BALDWIN, CURNAND, RICHARD (1949) : 14 cas :
 - 3 sclérodermies ;
 - 1 asbestose ;
 - 2 lymphangites carcinomateuses ;
 - 1 intoxication par SO₂ ;
 - 7 « mild influenza like ».
- CUGELL, MARKS, ELLICOT, BADGER, GAENSLER (1956), 23 cas :
 - 4 sarcoïdoses ;
 - 3 fibroses interstitielles diffuses d'origine indéterminée ;
 - 1 granulome éosinophile ;
 - 11 beryllioses ;
 - 2 silicozes ;
 - 1 cryptococcose ;
 - 1 Hamman-Rich.
- MARKS (1957), 31 cas :
 - 7 sarcoïdoses ;
 - 5 fibroses interstitielles diffuses d'origine indéterminée ;
 - 2 tuberculoses miliaires ;
 - 9 beryllioses ;
 - 2 hystiocytoses X ;
 - 1 sclérodermie ;
 - 5 silicozes.

— SAID (1963), 14 cas :

- 7 sarcoïdoses ;
- 2 tuberculoses ;
- 1 lupus érythémateux ;
- 1 protéinose ;
- 1 maladie de Hand-Schuller-Christian ;
- 2 fibroses interstitielles diffuses d'origine indéterminée.

La statistique française de ISRAEL-ASSELIN (1964) fait état sur 20 cas, dont 11 vérifiés histologiquement, de

- 8 fibroses interstitielles diffuses d'origine indéterminée ;
- 2 maladies de Recklinghausen ;
- 2 réticuloses ;
- 3 sclérodermies ;
- 4 agents toxiques ;
- 1 lupus érythémateux.

Notre statistique personnelle donne les chiffres suivants : sur 15 cas, on note :

- 8 fibroses interstitielles diffuses d'origine indéterminée ;
- 1 sarcoïdose ;
- 2 berylloses ;
- 1 intoxication par métaux lourds ;
- 3 sclérodermies.

Il est à noter que certains auteurs font entrer dans les fibroses interstitielles diffuses des affections susceptibles de donner un syndrome de bloc alvéolo-capillaire, mais pour lesquelles les lésions de fibrose ne sont pas prouvées anatomiquement. C'est en particulier le cas des protéinoses, de la lymphangite carcinomateuse et même de l'hypertension pulmonaire primitive.

Ces affections constituent les frontières de la maladie et seront étudiées dans le chapitre suivant.

*
**

Il n'est pas question ici de faire une revue générale des différentes étiologies des fibroses interstitielles diffuses. Nous

nous bornerons, en partant de nos observations personnelles, à brosser les caractères cliniques et physiopathologiques que confèrent à la maladie les différentes étiologies et à aborder quelques problèmes particuliers soulevés par ces mêmes étiologies.

A. — *Les fibroses interstitielles diffuses des collagénoses.*

Parmi les collagénoses, seule la *sclérodermie* réalise fréquemment le tableau de fibrose interstitielle diffuse.

En effet, les observations de fibrose interstitielle diffuse au cours de la Périartérite noueuse sont tout à fait exceptionnelles. Il n'en n'existe en effet qu'une observation anatomique rapportée par TURIAF et BASSET.

Il en est de même pour les fibroses interstitielles diffuses du lupus érythémateux disséminé, dont les observations sont très rares.

Dans la dermatomyosite enfin, quelques cas en sont rapportés par MILLS et MATHEWS, GOLDFISCHER et RUBIN.

Par contre, les observations de fibrose interstitielle diffuse par poumon sclérodermique sont extrêmement nombreuses depuis les premières observations anatomiques de FINLEY en 1891. Citons les travaux de ADHIKARI (13 observations), MILLER (22 cas), CATTERAIL (16 cas), HUGUES (12 cas), BLAIR-RICHTIE (22 cas), WILSON (11 cas), ISRAËL-ASSELIN (3 cas), les observations lyonnaises de BRUN, KALB et FROMENT et surtout celle très complète de TOURNIAIRE, BLUM, TARTULIER et DERIEUX.

De l'étude des observations rapportées dans la littérature et comparativement à nos observations personnelles, il semble que l'atteinte pulmonaire interstitielle soit extrêmement fréquente au cours de la sclérodermie puisque, au stade terminal, sur les documents d'autopsie, la fibrose interstitielle diffuse a pu être notée 25 fois sur 31 par PIPER et HELLWIG (1955).

Les circonstances de diagnostic de l'atteinte pulmonaire sont extrêmement variables suivant les cas. Parfois, elle est une découverte d'examen fonctionnel respiratoire systématique chez un sujet présentant une sclérodermie cutanée en évolution. Mais d'autres fois les manifestations cliniques et radiologiques (image réticulonodulaire et dyspnée) précèdent les localisations cuta-

nées de la maladie. Le plus souvent cependant, l'existence d'un syndrome de RAYNAUD antécédent en permet le diagnostic.

Un autre point caractéristique du poumon sclérodermique est la possibilité du développement d'une fibrose interstitielle diffuse authentique avec image radiologique normale. Il semble bien que seules la sclérodermie et l'asbestose puissent réaliser une telle éventualité.

D'autres observations font état dans la sclérodermie de la précession de l'hypertension pulmonaire prouvée par le cathétérisme non seulement sur les lignes radiologiques, mais également sur les premières anomalies des gaz du sang.

Quant à l'évolution des fibroses interstitielles diffuses, elle est très variable suivant les cas, parfois très rapide, avec décès dans un tableau de cœur pulmonaire chronique irréversible, d'autres fois beaucoup plus lente et étalée sur plusieurs décades.

Il faut remarquer enfin que les fibroses interstitielles diffuses ne représentent pas la totalité des manifestations respiratoires de la sclérodermie. On a décrit l'existence de troubles ventilatoires restrictifs liés exclusivement à la carapace sclérodermique thoracique. De plus, il existe des localisations sclérodermiques myocardiques autonomes qui associées aux manifestations de la fibrose interstitielle diffuse peuvent aggraver la rapidité d'évolution.

De cette étiologie « maladie du collagène », il faut rapprocher les fibroses interstitielles diffuses des maladies rhumatoïdes. Elles paraissent très rares, compte tenu de la fréquence de la *Polyarthrite chronique évolutive*. Il en existe une quarantaine d'observations prouvées anatomiquement dans la littérature anglo-saxonne.

Toutes les formes radiologiques peuvent être observées. Les manifestations polyarthritiques en facilitent le diagnostic étiologique. Le véritable problème que cette étiologie peut soulever est celui de l'existence d'un poumon rhumatismal avec fibrose interstitielle diffuse sans troubles polyarthritiques concomitants.

Certains auteurs l'admettent sur la foi de tests sérologiques positifs, en particulier OGNIBENE, LEE et BRAIN, qui ont observé la précession de fibroses interstitielles diffuses sur les manifestations arthritiques apparues secondairement. Ceci pose le pro-

blème de la valeur diagnostique des investigations sérologiques (Latex et Valler-Rose) et de leur spécificité.

Ce point est encore discuté et il faut noter que 60 % des fibroses interstitielles diffuses cryptogénétiques présentent des tests positifs aux facteurs rhumatoïdes (TOMASI, FRANKLIN).

Nous avons personnellement trouvé un Latex positif dans les deux cas de fibrose interstitielle diffuse d'origine indéterminée, dans lesquels ces tests ont été recherchés.

B. — *Les fibroses interstitielles diffuses de la Sarcoïdose.*

Dans la sarcoïdose, la fibrose interstitielle diffuse véritable est très exceptionnelle, s'opposant à la fréquence de la forme de fibrose sarcoïdique dense, mutilante, irrégulièrement répartie. Cette distinction a été particulièrement bien faite par BRUN et Collaborateurs, qui ont parfaitement séparé les fibroses interstitielles diffuses vraies des fibroses sarcoïdiques denses plus complexes.

La fibrose interstitielle diffuse semble être observée dans des conditions bien particulières : c'est habituellement la découverte, lors du premier examen, d'une image réticulonodulaire diffuse, en maille de filet ou parfois la subsistance de cette image, après la résolution de la miliaire. Il s'y associe évidemment le syndrome physiopathologique précédemment décrit.

Ces formes de fibrose interstitielle diffuses sarcoïdiques restent très exceptionnelles, mais il semble bien que leur association avec les fibroses denses mutilantes puisse s'observer, rendant ainsi difficile l'interprétation des données de l'exploration fonctionnelle respiratoire.

Dans ces formes complexes, il semble que ce soit la mesure de la DLCO et celle de la compliance qui constituent les meilleures méthodes d'investigation pour la mise en évidence de la fibrose interstitielle diffuse.

C. — *Les fibroses interstitielles diffuses des Phacomatoses.*

Des atteintes pulmonaires interstitielles diffuses ont été décrites dans les phacomatoses. Il semble que ce soit essentiellement dans la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE qu'elles soient

fréquentes (BERG et WEJLENS, PAILLARD, ILAUCHU, GALY, MARTIN-NOËL et EMERY).

Dans les deux autres phacomatoses (STURGE-WEBER et RECKLINGHAUSEN), les fibroses interstitielles diffuses sont plus rares. Signalons une observation de fibrose interstitielle diffuse dans l'angiomatose encéphalo-trigémisée (SCHMITT) et les observations d'ISRAËL-ASSELIN et CAPROTTI, dans la maladie de Recklinghausen.

D. — *Les fibroses interstitielles diffuses de l'hystiocytose X.*

La fibrose interstitielle diffuse serait une localisation fréquente aussi bien dans la maladie de Hand Schuler Christian que dans la maladie de Litterer Siwe et que dans le granulome éosinophile (WAREMBOURG, JAILLARD, DELOMEZ, ADENIS, BICKERS, BUECHNER, ECKMAN-BROCARD, GALLOUADEC).

E. — *Les fibroses interstitielles diffuses des pneumoconioses.*

1° *Asbestose :*

Les lésions anatomiques de l'asbestose pulmonaire sont celles de la fibrose interstitielle diffuse, avec néanmoins une différence due à la présence au sein des lésions fibreuses de corps asbestosiques caractéristiques.

La description donnée par PAILLAS est extrêmement précise à cet égard et confirme les résultats des examens des différents pathologistes.

La discussion est encore ouverte au sujet des lésions de bronchite parfois rencontrées : Faut-il les rattacher à l'irritation par inhalation de fibres asbestosiques ou faut-il les considérer comme le témoin d'une bronchite chronique ou d'un emphysème associé ?

Certains documents de VORWALD seraient cependant en faveur de la première interprétation.

Du point de vue fonctionnel, le trouble restrictif peut être isolé. Il est cependant fréquemment intriqué tout au moins en France à un trouble ventilatoire obstructif analogue à celui de la bronchopneumopathie dyspnéisante banale.

Le syndrome de bloc alvéolocapillaire apparaît en parti-

culier pour les auteurs anglais comme un trouble fonctionnel caractéristique de l'affection. Certains auteurs signalent même la présence d'un bloc alvéolocapillaire chez des malades évidemment exposés à l'asbeste, pouvant présenter des corps asbestosiques dans l'expectoration, mais dont le cliché pulmonaire ne permet pas le diagnostic certain de l'affection (HUGH JONÈS).

Dans certaines observations où l'exposition était très ancienne et parfois même méconnue, seule la biopsie pulmonaire a donné la preuve de la fibrose interstitielle diffuse d'origine asbestosique.

2° *Béryllose.*

Elle apparaît comme le type même de fibrose interstitielle diffuse depuis les explorations fonctionnelles de WRIGHT, en 1950.

L'examen histologique montre en effet la présence non seulement d'un granulome épithélioïde, mais également des lésions pariéto-alvéolaires fibreuses en îlots disséminés.

L'évolution clinique et fonctionnelle de la béryllose, dont les manifestations respiratoires ne peuvent apparaître que plusieurs années après le risque, parfois difficile à préciser, se superpose à l'évolution clinique et fonctionnelle des fibroses interstitielles diffuses indéterminées.

Là encore, c'est l'anamnèse précise qui permet l'orientation du diagnostic qui a pu être vérifié par augmentation du béryllium urinaire, le patch-test, ou par la biopsie pulmonaire avec mise en évidence par des méthodes physiques ou chimiques, du béryllium au niveau des lésions.

L'évolution de la béryllose chronique est essentiellement progressive, mais d'exceptionnelles observations ont été rapportées (HARDY) de formes régressives.

3° *Silicose.*

La fibrose interstitielle diffuse et le bloc alvéolocapillaire ne paraissent pas faire partie de l'aspect anatomique et physiopathologique habituel des silicoses vraies chroniques ou des pneumoconioses à poussières mixtes des mineurs de charbon.

Un syndrome d'hyperventilation chronique avec réserves ventilatoires normales parfois associé à une chute discrète de la

Pa O₂ à l'effort a pu être rapporté chez certains pneumoconiotiques à image radiologique normale ou réticulaire, se rapprochant beaucoup du syndrome physiopathologique des fibroses interstitielles diffuses authentifiées.

L'interprétation de ces images radiologiques et de ces troubles fonctionnels est encore controversée. L'abaissement de la Pa O₂ à l'effort semble être plus en rapport avec des troubles du rapport ventilation/perfusion qu'avec un effet membrane ou une diminution du temps de contact à l'effort, dans un réseau vasculaire empoussiéré.

Il existe pourtant quelques observations de GAENSLER (Entretiens de Physiopathologie respiratoire, Nancy, 1960), où il semble bien s'agir de bloc alvéolocapillaire chez des silicotiques exposés de façon un peu particulière (sableurs, silicoses par abrasif par terres adiatomées).

L'image radiologique de tels cas est d'ailleurs variable et ne correspond pas toujours à l'image réticulonodulaire des fibroses interstitielles diffuses.

Le problème de la fibrose interstitielle diffuse reste cependant ouvert et demande de plus amples recherches. De toute façon, le syndrome de bloc alvéolocapillaire est une rareté par rapport à l'ensemble des troubles fonctionnels des malades exposés aux poussières contenant de la silice.

4° Exposition professionnelle aux métaux lourds.

Plus récemment, ont été signalées en Allemagne des fibroses interstitielles diffuses avec bloc alvéolocapillaire chez des ouvriers ayant manipulé des produits contenant des métaux lourds, cobalt, tungstène, etc... Ces observations sont relativement restreintes mais hautement intéressantes, car elles nous montrent que c'est dans l'étude précise de l'anamnèse comparée aux expérimentations sur l'animal que peuvent être trouvées et précisées certaines étiologies des fibroses interstitielles diffuses d'origine méconnue.

F. — Etiologies exceptionnelles.

Les fibroses interstitielles diffuses associées à des lésions des artérioles ont été signalées comme lésion du poumon radiothérapique. Le problème est de savoir si les lésions peuvent arriver

à être suffisamment étendues pour créer un syndrome de bloc alvéolo-capillaire.

Plus souvent, ces lésions sont densifiantes, localisées, pouvant réaliser un effet shunt (BERGMAN, GRAHAM) ou l'intensité des troubles conduit à une exérèse du poumon radiothérapique au niveau duquel sont décrites les lésions de fibrose importantes.

Dans les fibroses interstitielles diffuses, il semble qu'il s'agisse plus d'une fibrose dense étendue par organisation d'un exsudat alvéolaire que d'une fibrose pariéto-alvéolaire au sens où nous l'entendons.

G. — *Les fibroses interstitielles diffuses d'origine indéterminée.*

Elles constituent encore, numériquement, la majorité des cas rapportés dans les statistiques. Elles ne relèvent pas d'une étiologie et semblent constituer un groupe d'attente et d'élimination, les différentes étiologies sus-mentionnées ayant été successivement envisagées pour être éliminées.

Ce groupe constitue cependant un ensemble de cas assez homogène que certains considèrent comme de simples formes cliniques de la maladie de Hamman-Rich (L. REID).

Sur l'ensemble de nos observations, il est à remarquer que ce sont les fibroses interstitielles diffuses d'origine indéterminée qui réalisent le syndrome physiopathologique le plus pur. C'est en effet dans ces cas que nous trouvons les diminutions les plus nettes de la DLCO.

Un dernier point à discuter à propos des fibroses interstitielles diffuses d'origine indéterminée, est celui de leur rapport avec les manifestations de poumon rhumatismal. Nous rappelons que chez 60 % des fibroses interstitielles diffuses d'origine indéterminée ont été trouvés des tests Latex et Waler-Rose positifs, ce qui fait discuter la valeur diagnostique de telles investigations.

LES LIMITES DES FIBROSES INTERSTITIELLES DIFFUSES

Le bloc alvéolocapillaire en dehors des fibroses interstitielles diffuses

Le syndrome de bloc alvéolocapillaire a été signalé ou discuté en dehors des fibroses interstitielles diffuses, dans trois groupes d'affections :

- Certaines affections alvéolaires ou granulomateuses aiguës ou subaiguës ;
- Des affections pulmonaires chroniques diffuses rares et progressives dans lesquelles les alvéoles sont comblées et oblitérées, mais le plus souvent sans fibrose pariéto-alvéolaire nette et significative ;
- Dans les hypertensions pulmonaires dites « idiopathiques ».

A. — *Le bloc alvéolocapillaire aigu et régressif.*

La notion de trouble du transport d'oxygène au niveau de la membrane, en dehors de tout trouble ventilatoire restrictif, ou obstructif comme cause de cyanose et d'insuffisance respiratoire aiguë, a été soulevée par BRAUER sous le nom de « Pneumonose », à l'occasion d'une épidémie d'Influenza.

RANKIN signale un certain nombre d'affections aiguës où un tel bloc a été mis en évidence par des mesures physiopathologiques.

a) *Pneumopathies virales* (BALDWIN, COURNAND et RICHARD), avec possibilité de passage à l'état chronique.

b) *Granulomatoses pulmonaires* :

1° Miliaire tuberculeuse aiguë (MAC CLÉMENT, RENZETTI,

CARROL, HIMMELSTEIN, COURNAND, en 1953), avec disparition du syndrome fonctionnel lors de la disparition de la miliaire ;

2° Sarcoïdose : bloc régressif des cas de KREUKNET ;

3° Bérylliose : cas régressifs possibles (une de nos observations, n° 11) ;

4° Poumon éosinophilique : ELRIDGE, 1958 ;
et surtout :

5° Poumon du fermier (RANKIN, 1958, 1962).

La granulomateuse du poumon du fermier :

C'est une affection à début aigu, caractérisée par des frissons, une élévation thermique et une dyspnée sévère apparaissant quelques heures après la manipulation de foin moisi.

— L'image radiologique peut être normale, mais souvent dans les cas très caractéristiques, est celle d'une fine micro-réticulonodulation rapidement régressive en quelques jours ou quelques semaines.

— Les lésions étudiées par biopsie pulmonaire sont celles de granulome épithélioïde à cellules géantes — granulome très analogue à celui de la sarcoïdose ou de la bérylliose — associé à une inflammation avec épaississement, des cloisons alvéolaires adjacentes.

— Du point de vue physiopathologique, le syndrome se rapproche beaucoup de celui des fibroses intestitielles diffuses : réduction de la CV, augmentation du VR sans trouble ventilatoire obstructif, abaissement de la compliance, troubles discrets ou plus accentués des rapports ventilation/perfusion, abaissement de la DLCO, et désaturation discrète au repos avec hypo ou normocapnie.

— Image radiologique et troubles physiopathologiques sont régressifs dans un délai de 2 à 18 mois.

6° La pneumonie granulomateuse interstitielle par inhalation de cosmétiques (polyvinylpyrrolidone) est discutée dans son autonomie (BERGMANN, 1958).

c) *Bronchopneumopathies dues à l'inhalation de gaz toxiques.*

La pneumonie interstitielle aiguë existe bien dans ce type

d'intoxication, mais ses manifestations fonctionnelles sont habituellement dans l'ombre de celles sous la dépendance de la bronchiolite oblitérante type Fraenkel (lésion assez caractéristique de cette étiologie) et dont le retentissement respiratoire est de type ventilatoire obstructif.

B. — *Affections diffuses chroniques progressives à image radiologique pommelée réticulaire ou nodulaire.*

a) *Lymphangite carcinomateuse.*

Celle-ci peut occasionner la dyspnée par des mécanismes physiopathologiques variés. La dyspnée est habituellement de type asthmatiforme et le syndrome ventilatoire est de type obstructif, avec trouble de la distribution.

Certains documents font état d'un syndrome de bloc alvéolo-capillaire (nous avons un document de ce type, avec une spiropgraphie normale, un rapport VR/CT normal, et une désaturation à 91 % en hypocapnie, la DLCO étant diminuée de moitié par rapport au chiffre théorique, tant en valeur absolue que par rapport au VA.) probablement en rapport avec une alvéolite cancéreuse ou une vascularite diffuse par embolies.

Les documents manquent pour préciser si le trouble de diffusion est ou non parallèle à la restriction ventilatoire et à l'hypertension pulmonaire parfois décelée dans les cas avec embolies cancéreuses multiples.

b) Il en est de même pour l'*Adénomatose*, où le trouble de diffusion semble en rapport avec la restriction ventilatoire. Dans une de nos observations, la chute de saturation en hypocapnie est de l'ordre de 84 % avec un CV à 70 % et une DLCO normale.

c) Au cours des *infiltrations leucémiques*, un cas de bloc a été signalé par GREEN, NICHOLS et KING, en 1959.

d) *Micro-lithiase endoalvéolaire.*

Il s'agit d'une maladie familiale à évolution lente, d'aspect radiologique pathognomonique et caractérisée par la présence de microlithes libres dans les alvéoles.

Un syndrome de bloc alvéolocapillaire a été décrit (BADGER, GOTTLIEB et GAENSLER). Là aussi, il semble que la désaturation soit plus en rapport avec la restriction de la surface d'échange qu'avec un épaissement de la membrane. Dans un cas personnel (LAGEZE, GALY, BRUNE, 1961), la désaturation au repos était nette, mais la CV était déjà notablement abaissée.

e) *Hémosidérose pulmonaire.*

Maladie d'étiologie inconnue, surtout fréquente chez l'enfant, elle est caractérisée par des crises d'anémies associées à des hémoptysies. Les alvéoles se remplissent progressivement de sidérocytes. L'image radiologique est celle d'une miliaire dense à grains fins. L'évolution est plus ou moins rapidement progressive vers la mort.

La fibrose pariétale alvéolaire a été signalée dans l'affection. Nous l'avons retrouvée discrète sur deux biopsies faites et confiées au Laboratoire d'anatomie pathologique du Service de Broncho-Pneumologie (Professeur GALY).

L'exploration fonctionnelle précise de ces deux malades n'a pu être faite. D'ailleurs, une étude physiopathologique cardiopulmonaire chez de tels malades est très rarement rapportée dans la littérature.

Il est difficile de préciser si un syndrome de bloc alvéolocapillaire est, ou non, présent à un moment donné de l'évolution de la maladie, et avec quelle fréquence.

f) *La Protéïnose alvéolaire de Rosen.*

Due à la présence dans les alvéoles d'une substance protéinée spéciale, mais sans fibrose pariétoalvéolaire, dans la très grande majorité des cas (cette absence de fibrose peut même être considérée comme indispensable au diagnostic de l'affection), elle est considérée comme simulant par son évolution clinique et physiopathologique, les fibroses interstitielles diffuses les plus authentiques.

Les nombreuses observations rapportées contiennent des protocoles d'étude physiopathologique suffisamment précis et détaillés, pour permettre une appréciation du profil évolutif de la maladie :

- Conservation des réserves ventilatoires ;
- Absence d'un syndrome obstructif ;
- Désaturation oxyhémoglobinée, marquée, du sang artériel à l'effort (mais il semble s'agir d'un effet shunt par blocage alvéolaire dû au matériel protéinacé intra-alvéolaire, avec effet membrane possible, mais minime) ;
- Diminution de la capacité de diffusion ;
- Dans certains cas, hypertension pulmonaire modérée avec augmentation du débit sanguin, curable par inhalation d'oxygène.

Il existe au cours de l'évolution d'assez grandes variations des données spirométriques et gazométriques.

Les lésions alvéolaires — remplissage plus ou moins complet, plus ou moins diffus par le matériel protéinacé — rendent bien compte des troubles physiopathologiques rencontrés et de leur évolution.

Il y a habituellement parallélisme (mais non dans tous les cas) entre la restriction de la CV, la désaturation du sang artériel au repos et la baisse de la capacité de diffusion.

L'hypertension pulmonaire apparaît fonctionnelle, sous la dépendance de la diminution de la pression partielle d'oxygène alvéolaire.

Il y a donc d'assez nombreuses différences entre le syndrome physiopathologique de la protéinose et celui des fibroses interstitielles diffuses dans leurs éléments et dans leur évolution.

C. — *L'hypertension pulmonaire dite primitive.*

Le cadre de cette affection est assez bien défini, actuellement, du point de vue cardiologique. Il s'agit d'une hypertension pulmonaire précapillaire progressive de cause non décelée ou inconnue cliniquement.

Le malade est le plus souvent jeune, entre 20 et 30 ans, et de sexe féminin (5 fois sur 6). La tolérance diminuée à l'effort et pour laquelle le malade vient consulter est limitée par la fatigue, les sensations angineuses ou les syncopes.

La cyanose, lorsqu'elle existe, est de type périphérique. Le pouls est petit, la tension artérielle systolique basse. Il existe un dédoublement de deuxième bruit pulmonaire assez fréquent.

Les caractéristiques hémodynamiques sont les suivantes :

- Débit cardiaque diminué ;
- Différence a/v importante ;
- Une pression artérielle pulmonaire entre 60/30 et 100/150 augmentant à l'effort ;
- Des résistances pulmonaires très élevées et fixées.

Dans quelques cas où cette épreuve a été pratiquée, une chute de la pression artérielle pulmonaire après injection d'acétylcholine dans l'artère pulmonaire est beaucoup plus importante que dans les autres formes d'hypertension pulmonaire.

Du point de vue anatomique, on note :

- l'absence de lésions broncho-pulmonaires, en particulier pariéto-alvéolaires ;
- La présence de lésions artériolaires du type décrit dans l'hypertension pulmonaire par HEATH et dont la différence avec les lésions secondaires a des microembolies reste pour beaucoup en discussion.

Le caractère « primitif » de cette hypertension précapillaire résulte de l'élimination des facteurs de cœur pulmonaire chronique et d'hypertension d'origine vasculaire (thrombo-embolies, schizostomiase, hémopathies à cellules falciformes, malformations décelées à l'artériographie...).

En ce qui concerne l'élimination du cœur pulmonaire chronique, il est évident qu'il faut demander :

- Radiographie pulmonaire normale — en dehors des signes vasculaires propres à l'hypertension : distension du réseau pulmonaire primaire, raréfaction du réseau secondaire ;
- Réserves ventilatoires normales en spirographie ;
- Saturation oxyhémoglobinée normale au repos et à l'effort ;
- Capacité de diffusion normale.

On est fort étonné que, dans la plupart des observations d'hypertension pulmonaires primitive, publiées à ce jour, les résultats précis de l'examen radiologique pulmonaire et de l'exploration fonctionnelle pulmonaire ne soient pas donnés ou mentionnés.

Ce que nous savons actuellement de la possibilité de fibrose

interstitielle diffuse (dans les collagénoses et l'asbestose en particulier) radiologiquement non décelable, avec déjà une hypertension pulmonaire fixée sans modifications encore nettes des volumes pulmonaires et des gaz du sang au repos et à l'effort, laisse planer un doute sur le caractère vraiment « primitif » de nombreuses observations d'hypertension pulmonaire rapportées comme idiopathiques.

Le doute est encore accentué par le fait que nous avons pu retrouver dans la littérature de nombreuses observations où était signalée dans les antécédents la présence d'un syndrome de Raynaud, dont on sait la valeur diagnostique pour affirmer ou craindre la nature sclérodermique des fibroses interstitielles diffuses aux signes radiologiques et fonctionnels frustrés. D'autre part, la positivité des tests « rhumatismaux » est signalée dans quelques observations décrites sous le nom d'hypertension pulmonaire primitive.



Le diagnostic entre hypertension pulmonaire primitive et hypertension pulmonaire des fibroses interstitielles diffuses doit se poser fréquemment à notre avis devant des malades dyspnéiques à image pulmonaire normale ou sub-normale, en état d'hyperventilation chronique (alcalose respiratoire compensée) conservant des réserves et des volumes respiratoires normaux.

L'étude de la gazométrie au repos et à l'effort, de la diffusion à l'oxyde de carbone, doit être pratiquée, et les résultats en être normaux, si l'on veut poser le diagnostic provisoire et d'élimination qu'est celui d'hypertension pulmonaire primitive.



Certains auteurs, cependant, ont rapporté des observations d'hypertension pulmonaire primitive comportant un syndrome physio-pathologique identique à celui des fibroses interstitielles diffuses (ROSSIER).

Il semble que l'on puisse faire une distinction entre l'hypertension pulmonaire se comportant comme une fibrose interstitielle diffuse, l'atteinte vasculaire diffuse portant alors électivement sur la zone vasculaire où s'effectuent les échanges, et

l'hypertension pulmonaire primitive sans syndrome physiopathologique de bloc alvéolocapillaire, dans lesquelles les altérations vasculaires portent essentiellement sur les régions artériolaires.

Il faut par ailleurs mentionner une interprétation donnée par ROSSIER, qui explique la désaturation oxyémoglobinée du sang artériel des hypertensions pulmonaires primitives par l'apparition de shunts anatomiques droit-gauche entre le système des artères pulmonaires et le système bronchique, lorsque l'hypertension d'effort dépasse en chiffre absolu la pression systémique.

CONCLUSIONS

1° Le tableau de la fibrose interstitielle diffuse est actuellement bien précisé du point de vue anatomique et physiopathologique.

a) Du point de vue anatomique : aspect de la fibrose pariéto-alvéolaire isolée et à l'examen pathologique : poumon dense, anélastique, de volume réduit, pouvant prendre au terme de son évolution, l'aspect en rayon de miel.

b) Du point de vue fonctionnel, elle reproduit le syndrome de bloc alvéolocapillaire de CURNAND.

2° 15 observations ont pu être étudiées au Laboratoire d'exploration fonctionnelle de l'Hôpital Edouard-Herriot (Professeur GALY).

Elles se décomposent ainsi, du point de vue étiologique :

8 fibroses d'origine indéterminée ;

1 sarcoïdose ;

2 berylloses ;

3 sclérodermies ;

1 intoxication par métaux lourds.

Le tableau clinique était très évocateur, avec dyspnée prédominante, disproportionnée dans son intensité avec la discrétion relative des images radiologiques et la conservation habituelle des réserves ventilatoires.

— Parmi les signes radiologiques, on note :

images nodulaires : 4 ;

images réticulonodulaires : 5

images réticulaires : 6 (dont un aspect en rayon de miel).

— L'étude critique a été faite des diverses épreuves fonctionnelles dans leur valeur diagnostique et leur interprétation.

— Un profil fonctionnel est ébauché du point de vue évolutif.

— Les rapports cliniques et nosologiques entre les fibroses interstitielles diffuses chroniques et les fibroses interstitielles aiguës, certaines affections disséminées du parenchyme pulmonaire, l'hypertension pulmonaire primitive, sont étudiés.

Vu, le Doyen :

J. F. CIER.

Le Président de la Thèse :

P. GALY.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 23 décembre 1964.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université :

P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

- ADHIKARI P. K., BIANCHI F. A., BOUSHY S. F., SAKAMOTO A., LEWIS B. — Pulmonary function in scleroderma. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1962, 86, 823.
- ANDERSON J., FORAKER A. G. — Morphological aspect of interstitial pulmonary fibrosis. *Arch. Path.*, 1960, 70, 79.
- ARNOTT W. H. — The alveolo-capillary block. *Brit. J. Dis. Chest.*, 1960, 54, 146.
- AUSTRIAN R., MC CLEMENT J. H., RENZETTI A. D. Jr., DONALD K. W., RILEY R. L., COUNNAND A. — Clinical and physiologic features of some types of pulmonary disease with impairment of alveolar capillary diffusion. — *Amer. J. Med.*, 1951, 11, 667.
- BADGER T., GOTTLIEB L., GAENSLER E. A. — Pulmonary alveolar microolithiasis or calcinosis of the lung. *New Eng. J. Med.*, 1955, 253, 709.
- BALDWIN E. de F., COUNNAND A., RICHARDS D. W. — Pulmonary insufficiency. *Medicine* (Baltimore), 1949, 28, 1.
- BASSET G. — Protéinoase alvéolaire pulmonaire. *Le Poumon et le Cœur*, 1962, 18, 167.
- BERG G., VEJLENS G. — Maladie kystique du poumon et sclérose tubéreuse du cerveau. *Acta Ped.*, 1944, 26, 1630.
- BERG G., NORDENSKJOLD A. — *Acta Med. Scand.*, 1946, 125, 428.
- BERGMANN M., GRAHAM E. — Pneumonectomy for severe irradiation damage of the lung. *J. Thor. Surg.*, 1951, p. 549.
- BERGMANN M., FLANCE J., BLUMENTHAL H. — Thesaurosis following inhalation of hair-spray. *New Engl. J. Med.*, 1958, 258, 471.
- BERNARD E., RENAULT P., GAMAIN B. — La dystrophie aréolaire des fibroses pulmonaires diffuses. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1963, 114, 577.
- BICKERS J., BUECHNER H., ECKMAN P. — Pulmonary granuloma. Its natural history and prognosis. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1962, 85, 211.
- BLAIR RICHTIE M. — Pulmonary function in scleroderma. *Thorax*, 1964, 19, 28.
- BRILLE D. — Entretiens de physiopathologie respiratoire. Nancy, 1962.
- BROCARD H., GALLOUEDEC C. — Les réticuloses pulmonaires des réticuloses X. *La Revue du Praticien*, 1961, 11, 273.
- BROUET G., CHRÉTIEN F., LIOT, ORTHOLAN J., LEMEUR C. — Insuffisance respiratoire primitive apparentée au syndrome d'Hamman-Rich. *J. Fr. Méd. Chir. Thor.*, 1958, 12, 273.

- BRUN J., PERRIN-FAYOLLE M. — Les fibroses pulmonaires sarcoïdiques diffuses. Problèmes actuels. *Revue Lyonnaise de Médecine*, 1959, 8, 311.
- BRUN J., KALB J., FROMENT A. — Sclérodermie et atteintes pulmonaires pneumoconiotiques. *J. Fr. Méd. Chir. Thor.*, 1962, 397.
- CAPROTTI M., GUGLIELMETTI P., DIVITO G. — La funzione respiratoria in un caso di neurofibromatosi. *G. Clin. Med.*, 1963, 44, 708.
- CATTERALL M., ROWELL N.R. — Respiratory function in progressive systemic sclerosis. *Thorax*, 1963, 18, 10.
- CHURCH R., ELLIS A. — Cystic pulmonary fibrosis in generalized scleroderma. Report of two cases. *Lancet*, 1950, 1, 392.
- COURNAND A. — The syndrome of alveolar capillary block. *Proc. Roy. Coll. Phys. Surg. Canada*, 1952, 34.
- CUGELL D.W., MARKS A., ELLICOT M.F., BADGER T.L., GAENSLER E.A. — Carbon monoxyl diffusing capacity during steady state exercise. *Amer. Rev. Tub.*, 1956, 74, 317.
- DELARUE J., PAILLAS J. — La Fibroadénomyose. Etude anatomique. *J. Fr. Méd. Chir. Thor.*, 1964, 6, 719.
- DELARUE J., PAILLAS J., ROUSSELIN L. — Anatomie pathologique de l'asbestose. *J. Fr. Méd. Chir. Thor.*, 1964, 5, 529.
- DICKIE H., RANKIN J. — Farmer's lung. An acute granulomatosis interstitial pneumonitis occurring in agricultural workers. *Ann. Int. Med.*, 1962, 57, 606.
- EHRNER L. — Lung compliance and respiratory resistance. *Acta Med. Scand.*, 1960, 167, suppl. p. 353.
- ELDRIDGE. — Pulmonary infiltration with eosinophilia and the alveolar capillary block. *Amer. J. Med.*, 1958, 25, 796.
- FINLEY T.N., SWENSON E.W., COMROE J.H. Jr. — The cause of arterial hypoxemia at rest in patients with alveolar capillary block syndrome. *J. Clin. Invest.*, 1962, 41, 618.
- FORSTER R.E., COHN J.E., BRISCOE W.A., BLAKENMORE W.S., RILEY R.L. — A modification of the Krogh carbon monoxide breath-holding technique for estimating diffusing capacity of the lungs. *J. Clin. Invest.*, 1955, 34, 1417.
- FRANKLIN E.C., ZUCHER F.D., Mc EWEN. — Some observations on patients with interstitial pulmonary fibrosis. *Arch. Interamer. Rheumat.*, 1959, 2, 250.
- GAENSLER E.A., MARKS A., ROBIN F. — Description physiopathologique de la protéinose alvéolaire. Entretiens de physiopathologie respiratoire. Nancy, 1960, 1095.
- GALY P. — Anatomie normale et pathologique de la bronchiole. *Les Bronches*, 1961, 11, 648.
- GETZOWA S. — Cystic and compact pulmonary fibrosis in progressive scleroderma. *Arch. Pathol.*, 1945, 40, 99.
- GOLDFISCHER J.D., RUBIN E.H. — Dermatomyositis with pulmonary lesions. *Ann. Inter. Medic.*, 1959, 50, 194.
- GOODWIN J.F., HARRISON C.V., WILCKEN D.E. — Obliterative pulmonary hypertension and thrombo-embolisms. *Brit. Med. J.*, 1963, 707 et 777.

- GREEN, NICHOLS, KING E. — Alveolar capillary block due to leukemic infiltration of the lung. *Amer. Rev. Tuberc.*, 1959, 80, 895.
- HAMMAN L., RICH A.R. — Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Tr. Amer. Clin. Climatol. A.*, 1935, 51, 154.
- HAMMAN L., RICH A.R. — Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1944, 74, 177.
- HARDY H. — Delayed chemical pneumonitis occurring in workers exposed to beryllium compounds. *Amer. Rev. Tuberc.*, 1948, 6, 547.
- HEATH D., WHITAKER W., BROWN J.W. — Idiopathic pulmonary hypertension. *Brit. Heart. J.*, 1957, 19, 83.
- HEPPLESTON A.G. — The pathology of honeycomb lung. *Thorax*, 1956, 11, 75.
- HUGUES D.T., LEE F.I. — Lung function in patients with systemic sclerosis. *Thorax*, 1963, 18, 16.
- ISRAEL-ASSELIN R., UZZAN D., CHEBAT J., BASSET F., LECHIE J. — Deux cas de fibrose interstitielle diffuse cryptogénétique. Discussion nosologique de cette affection. *Sem. Hôp. Paris*, 1961, 57, 2054.
- ISRAEL-ASSELIN R., CHEBAT J., SORS C., BASSET F., LE ROLLAND A. — Diffuse interstitial pulmonary fibrosis in Von Recklinhausen disease. *Thorax*, 1964. A paraître.
- ISRAEL-ASSELIN R., CHEBAT J., MENKES M., LECHIE J., BASSET F. — Fibrose interstitielle diffuse et sclérodermie. *Sem. Méd. Hôp. Paris*, 1964, 114, 503.
- ISRAEL-ASSELIN P., SORS C., CHEBAT J., BASSET F., LE ROLLAND A. — Fibrose interstitielle diffuse chez une mère et son fils atteints de neurofibromatose de Recklinhausen. *Sem. Méd. Hôp. Paris*, 1964, 114, 585.
- ISRAEL-ASSELIN P., CHEBAT J., ABELANET R., LECHIE J. — Microlithiase alvéolaire pulmonaire démontrée par biopsie. *J. Fr. Méd. Chir. Thor.*, 1960, 6, 635.
- JACQUEMIN M. — Etude de la capacité de diffusion alvéolo capillaire de l'oxygène mesurée à l'aide de l'oxyde de carbone par la méthode de l'inspiration unique dans certaines bronchopneumopathies chroniques, *Thèse*, Lyon, 1963.
- KOURILSKY R., DECROIX G., VERLEY (Mme), VOISIN G., MATOSSY Y. — La fibrose interstitielle diffuse pulmonaire (syndrome de Hamman-Rich). *J. Fr. Méd. Chir. Pulm.*, 1959, 13, 637.
- KREUKNET J. — The alveolar capillary block syndrome. Reversible forms. *Acta Med. Scand.*, 1961, 170, 215.
- LAGÈZE P., GALY P., BRUNE J. — A propos d'un cas de microlithiase intra-alvéolaire diffuse. *Lyon Médical*, 1960, 40, 635.
- LEE F., BRAIN A. — Chronic diffuse interstitial ideopathic pulmonary fibrosis and rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1962, 2, 693.
- LIVINGSTONE J.L., LEWIS J.G., REID L., JEFFERSON K.E. — Diffuse interstitial pulmonary fibrosis. *Quart. J. Med.*, 1964, 33, 71.
- LUSCHINGER P., SOLKATZ M.D., Mc CORMICK G.F., DONOHUE R.F., MOSER K.M. — Respiratory studies in Hamman Rich syndrome. *Dis. Chest.*, 1959, 1, 52.
- Mc CLEMENT J., RENZETTI A.D., CAROLL M., HIMMEISTEIN A., Cournand A. — Cardiopulmonary function in the pulmonary form of Boeck's sarcoid

- and its modifications by cortisone therapy. *Amer. Rev. Tub.*, 1953, 67, 154.
- MALLORY T. B. — *Radiology*, 1948, 51, 468.
- MARKS A., CUGELL D., CADIGAN J., GAENSLER E. A. — Clinical determination of the diffusion capacity of the lungs. Comparison of methods in normal subjects and patients with alveolo capillary block syndrome. *Amer. J. Med.*, 1957, 22, 51.
- MARTIN C. — Contribution à l'étude du poumon radiothérapique. *Thèse*, Lyon, 1953.
- MILLER R., FOWLER W., HELMOTZ F. — Scleroderma of the lungs. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic*, 1959, 34, 66.
- MILLS, MATHEWS. — Interstitial pneumonitis in dermatomyositis. *J.A.M.A.*, 1956, 169, 1467.
- OGNIBENE J. A. — Systemic rheumatoid disease with interstitial pulmonary fibrosis. A report of two cases. *A. M. A. Arch. Int. Med.*, 1960, 105, 762.
- OSWALD N., PARKINSON T. — Honeycomb lungs. *Quart. J. Med.*, 1949, 18, 1.
- PAILLARD P., PLAUCHU, GALY P., MARTIN-NOËL, EMERY. — Localisations pulmonaires de la sclérose tubéreuse de Bourneville. *Lyon Médical*, 1946, 175, 376.
- PERRET C. — La mécanique respiratoire dans la fibrose interstitielle diffuse. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1960, 41, 1129.
- PERRET C., HAAB P. — Altérations des échanges gazeux alvéolo-capillaires dans les fibroses. *Helv. Med. Acta*, 1962, 29, 634.
- PIPER W. N., HELLWIG C. A. — Progressive systemic sclerosis. Visceral manifestations in generalised scleroderma. *A. M. A. Arch. Path.*, 1955, 72, 535.
- POKORNY C., HELLWIG C. A. — Diffuse interstitial fibrosis of the lung. *A. M. A. Arch. Path.*, 1955, 59, 382.
- RANKIN J., JAECHKE W. H., CALLIES R. C., DICKIE H. — Farmer's lung. Physiopathologic feature of the acute interstitial granulomatosis pneumonitis of agricultural workers. *Amer. Int. Med.*, 1962, 57, 606.
- READ J. — The pathogenesis of the Hamman-Rich syndrome. A review from the stand point of possible allergic etiology. *Amer. Rev. Tuberc.*, 1958, 78, 353.
- ROSSIER P. H., BUHLMANN A., WIESINGER K. — Physiologie et physiopathologie de la respiration. Delachaux et Niestle, Neufchâtel, 1962.
- ROUGHTON F. J., FORSTER R. E. — Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J. Appl. Phys.*, 1957, 11, 290.
- ROSEN S., CASTELMAN B., LIEBOW A. — Pulmonary alveolar proteinosis. *New Engl. J. Med.*, 1958, 258, 1123.
- ROUJEAU J., MOREL R. — Les localisations pulmonaires de la sclérose tubéreuse de Bourneville. *J. Fr. Med. Chir. Thor.*, 1961, 15, 247.
- SAID. — *J. Clin. Inv.*, 1963, 42, 507.
- SCADDING J. G. — Chronic diffuse fibrosis of the lung. *Brit. Med. J.*, 1960, 1, 443.

- SCHMITT J. — Les formes viscérales des phacomatoses. *Thèse*, Nancy, 1950.
- SORS C. — La sclérose pulmonaire élastosique primitive. *Rev. Tub. Pneum.*, 1959, 23, 1109.
- STSESSEL E (von). — *Bertr. Klin. Tbk*, 1937, 90, 432.
- TOMASI T. B., FUDENBERG H. H., FINBY N. — Possible relationship of rheumatoid factors and pulmonary diseases. *Amer. J. Med.*, 1962, 33, 243.
- TOURNIAIRE A., BLUM J., TARTULIER M., DEYRIEUX F. — Le stade initial du cœur pulmonaire chronique des fibroses interstitielles. *Arch. Mal. Cœur*, 1960, 53, 1367.
- TOURNIAIRE A., DEYRIEUX F., BLUM J., TAITULIER M., GUYOT. — Le cœur pulmonaire chronique des fibroses. Berger-Levrault, Nancy, 1964.
- TOURNIAIRE A., BLUM J., TARTULIER M., DEYRIEUX F. — Cœur pulmonaire sclérodermique. *La Presse Médicale*, 1964, 39, 2269.
- TURIAF J., BASSET J., Mme G. et MARLAND P. — Les fibroses pulmonaires au cours des maladies du collagène. *Revue Lyon Médical*, 1959, 8, 299.
- VORWALD J. — Communication au Colloque sur l'asbestose. Caen, juin 1964.
- WALFORD R. C., KAPLAN L. — Pulmonary fibrosis and geant cell reaction with altered élastic tissues. *Arch. Path.*, 1957, 64, 25.
- WARENBourg H., JAILLARD J., DELOMEZ M., ADENIS L. — Localisations pulmonaires du granulome éosinophile. Un cas. *Lille Médical*, 1964, n° 1, 49.
- WILSON J., RODNAN P., ROBIN D. — An early pulmonary physiological abnormality in progressive systemic sclerosis. *Amer. J. Med.*, 1964, 3, 361.
- WRIGHT G. W. — Fonctionnal abnormalities in industrial pulmonary fibrosis. *A. M. A. Arch. Indust. Health.*, 1955, 11, 196.
-

TABLE DES MATIERES

I.	— INTRODUCTION - HISTORIQUE	17
II.	— ANATOMIE PATHOLOGIQUE	21
III.	— OBSERVATIONS	27
IV.	— ETUDE CLINIQUE ET RADIOLOGIQUE	59
V.	— DONNÉES DE L'EXPLORATION FONCTIONNELLE	63
VI.	— DIAGNOSTIC	75
VII.	— ETIOLOGIE	85
VIII.	— LES LIMITES DE LA FIBROSE INTERSTITIELLE DIFFUSE	95
IX.	— CONCLUSIONS	103
X.	— BIBLIOGRAPHIE	105
